



Année 2019

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+043401+ | +015115+ A +000X0+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 238/19

LA PAPILOMATOSE LARYNGEE (A propos de 16 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/12/2019

PAR

Mlle. LAHRICHI HOUDA

Née le 19 Juillet 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLÉS :

Papillomatose – Laser CO2 – Papillomavirus humain

JURY

M. EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE.....	PRESIDENT
Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie	
M. BEN MANSOUR NAJIB.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie	
M. RIDAL MOHAMMED.....	JUGES
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie	
M. BERDAI MOHAMED ADNANE.....	
Professeur agrégé d'Anesthésie réanimation	

SOMMAIRE

INTRODUCTION	8
HISTORIQUE	10
1) Développement de la laryngologie	11
2) Développement du laser	12
3) Histoire HPV et Papillomatose laryngée	14
DEFINITIONS	18
RAPPEL ANATOMIQUE	17
EPIDEMOLOGIE	22
A. Incidence	23
B. Retentissement socio-économique	24
ETIOPATHOGENIE (HPV)	25
A. Types de papillomavirus humain	26
B. Génome de l'HPV	28
C. Aspect histologique	30
D. Histoire naturelle de l'infection / HPV	32
E. Papillomavirus humain latent et activation	33
F. Pathogénèse	33
G. Transmission du virus	36
MATERIELS ET METHODES	38
1-Type d'étude	39
2-Objectifs de l'étude.....	39
3-Critères d'inclusion	39
4-Critères d'exclusion	39
5-Méthodes d'étude	40
Documents consultés	40
Fiche d'exploitation	40

RESULTATS	42
DISCUSSION	62
I. Introduction et terminologie	63
II. Epidémiologie	63
III. Topographie lésionnelle et mécanismes d'extension	64
IV. Physiopathologie de la papillomatose laryngée	67
V. Mécanismes moléculaires de transformation maligne de certaines formes de papillomatose respiratoire récidivante	68
VI. Modes de transmission d'HPV	71
A. Transmission sexuelle	72
B. Contagiosité aérienne	76
VII. Quand et comment se manifeste une papillomatose respiratoire	78
VIII. Les moyens diagnostiques de la papillomatose laryngée	79
IX. Quand suspecter une forme sévère de la maladie	87
X. Diagnostic différentiel	90
XI. Actualités thérapeutiques et conduite à tenir devant une PRR	92
A. Buts du traitement	92
B. Moyens thérapeutiques	93
1. Traitement chirurgical	93
2. Traitement adjuvant	104
XII. Profil évolutif de la papillomatose laryngée	118
A. Rémission	118
B. Récidive et Extension	119
C. Dégénérescence maligne	120
PREVENTION	123
PRONOSTIC	126

CONCLUSION 129

RESUMES 132

BIBLIOGRAPHIE 143

ABREVIATIONS

ACL	: Acide conjugué linoléique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
AG	: Anesthésie générale
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
AO-RRP	: Adult Onset Respiratory Recurrent Papillomatosis
CA	: Commissure antérieure
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMV	: Cytomégalovirus
CP	: Commissure postérieure
CV	: Cordes vocales
DIM	: Di-Indole-Méthane
DR	: Détresse respiratoire
EBV	: Virus d'Epstein Barr
FDG	: Fluoro-désoxy-glucose
HPV	: Papillomavirus humain
HR-HPV	: HPV à haut risque
HSV	: Virus Herpes Simplex
HTAP	: Hypertension artérielle pulmonaire
I3C	: Indole-3- carbinol
IFN	: Interféron
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à protons
JO-RRP	: Juvenile Onset Respiratory Recurrent Papillomatosis

KTP	: Potassium titanyl phosphate
LD	: Laryngoscopie directe
LR-HPV	: HPV à faible risque
ORL	: Otorhinolaryngologie
PDL	: Pump dye laser
PDT	: Thérapie photo-dynamique
PRR	: Papillomatose respiratoire récidivante
TDM	: Tomodensitométrie
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Vue endoscopique de l'endolarynx normal.
- Figure 2 A : Vue endoscopique du larynx en phase phonatoire.
- Figure 2 B : Vue endoscopique du larynx en phase respiratoire.
- Figure 3 : Les principales fonctions de l'HPV.
- Figure 4 : Aspect histologique typique de la papillomatose laryngée.
- Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection par HPV.
- Figure 6 : Répartition des patients en fonction de l'âge.
- Figure 7 : Répartition des patients en fonction du sexe.
- Figure 8 : Répartition selon la localisation des papillomes chez les cas étudiés.
- Figure 9 : Aspect peropératoire d'une touffe papillomateuse de l'étage glottique.
- Figure 10 : Aspect endoscopique peropératoire d'une papillomatose floride.
- Figure 11 : TDM en coupe axiale montrant une atteinte pulmonaire.
- Figure 12 : Vue peropératoire d'une laryngoscopie directe en suspension.
- Figure 13 : Appareil laser CO2.
- Figure 14 : Le matériel d'exérèse des papillomes.
- Figure 15 : La radiographie thoracique d'un garçon atteint de papillomatose laryngée.
- Figure 16 : La TDM thoracique d'un patient de 6 ans atteint de papillomatose laryngée.
- Figure 17 : Le scanner thoracique d'un patient atteint de papillomatose laryngée.
- Figure 18 : Une localisation glotto-sous glottique de papillomatose laryngée.
- Figure 19 : Les aspects typiques de la papillomatose laryngée du plan glottique.
- Figure 20 : Formes agressives de la papillomatose laryngée.
- Figure 21 : Vaporisation au laser CO2 en peropératoire au CHU Hassan II de Fes.

INTRODUCTION

La papillomatose laryngée ou papillomatose respiratoire récidivante (PRR) est une affection récidivante d'origine virale causée par le PapillomaVirus humain (HPV) se caractérise par le développement de lésions prolifératives exophytiques, des papillomes, au niveau de la muqueuse épithéliale des voies respiratoires.

Le papillomavirus humain a été reconnu comme agent causal, les types 6 et 11 étant les plus fréquemment impliqués. Les HPV de type 11 paraissent associés à des formes de sévérité plus grandes que les types 6.

Les lésions papillomateuses siègent de façon prédominante au niveau du plan glottique, la dysphonie avec raucité de la voix est au premier plan des symptômes de la PRR chez l'adulte et l'enfant.

L'évolution de la maladie est imprévisible, elle va de la rémission spontanée à la progression agressive des lésions, atteignant les voies respiratoires, notamment les poumons et nécessitant de nombreuses interventions chirurgicales pour maintenir la fonction des voies respiratoires [1].

Les problèmes de la papillomatose laryngée sont essentiellement étiopathogéniques et thérapeutiques. Le traitement repose sur des techniques courantes; le laser et/ou la microchirurgie, mais leurs modalités d'application et leur place dans la prise en charge est encore sujette à controverses.

A travers une série de 16 cas, nous proposons de faire le point sur les actualités étiopathogéniques impliquant l'HPV dans la genèse de la papillomatose respiratoire récidivante, ainsi que les nouveautés et les perspectives thérapeutiques.

HISTORIQUE

1. Développement de la laryngologie :

La laryngologie apparaît vraiment en tant que spécialité dans la deuxième partie du XIXème siècle avec le développement des moyens d'observation du larynx in vivo.

La compréhension de sa physiologie et de sa physiopathologie progresse tout au long du XXème siècle parallèlement avec les innovations technologiques. [2]

Les premières découvertes en matière d'exploration laryngée remontent au XIXème siècle : Bozzini conçoit, en 1806, un spéculum avec un miroir inséré pour l'examen des diverses cavités du corps [2]. L'éclairage se fait par l'intermédiaire d'une bougie, rendant l'appareil inefficace.

Babington décrit, en 1829, un instrument à trois lames avec un miroir en acier inoxydable et un rétracteur de langue qu'il appelle glottiscope.

Benatti, en 1832 de Paris, [2] utilise un spéculum fait de deux tubes : un tube conduit la lumière jusqu'à la glotte tandis que l'autre conduit l'image de la glotte réfléchi par un miroir placé au bout du spéculum.

En 1844, Warden, d'Edinburgh, conçoit l'idée d'utiliser un prisme de verre pour visualiser le larynx. [2]

Un autre nom, celui de Desormeaux, considéré comme « le père de l'endoscopie », adapte, en 1853, une lumière à gaz sur l'appareil de Bozzini mais ne rencontre pas de succès. [2]

Manuel García observa pour la première fois ses propres cordes vocales à l'aide d'un miroir de dentiste placé dans sa gorge, éclairant le larynx à partir de la lumière du soleil réfléchi par un miroir à main. Il a inventé l'auto-examen du larynx qui va lancer véritablement la laryngologie en 1854. [2]

La visualisation directe du larynx est rapportée pour la première fois par Green en 1852. [3]

Killian crée la laryngoscopie en suspension à la fin du XIXème siècle et Kirstein y adapte la lumière électrique en 1897.

Brunings, en Europe, et Jackson, aux États-Unis, vont populariser la laryngoscopie directe au début du XXème siècle [4].

Kleinsasser développe la microlaryngoscopie directe interventionnelle dans les années 1960. [5]

L'examen de la vibration des cordes vocales devient possible avec la laryngostroboscopie créée par Oertel en 1878.

Les stroboscopes électroniques vont apparaître en 1950 et Schonharl va décrire la correspondance stroboscopique des principales lésions laryngées en 1960. [2]

Le développement des fibroscopes flexibles, des optiques rigides, des caméras, de la vidéo, du matériel microchirurgical, des sources lumineuses continues ou pulsées à partir des années 1970 va décupler l'intérêt pour la laryngologie et pour la voix humaine.

2. Développement du laser :

En 1917 Albert EINSTEIN a publié « la théorie quantique de radiation » : il a discuté l'interaction des atomes, ions et molécules avec la radiation électromagnétique. [6]

Il a également discuté l'absorption et l'émission spontanée de l'énergie et a proposé un troisième processus d'interaction : l'émission stimulée.

Beaucoup de tentatives ont été faites dans les années suivantes, mais ce n'est qu'en 1954 que Gordon et son équipe ont rapporté leur expérience sur l'émission stimulée dans les domaines des micro-ondes : il s'agit du premier maser « microwave amplification by stimulated emission of radiation ».

En 1958 Arthur SCHAWLOW et Charles TOWNES des physiciens américains ont publié un article intitulé « infrared and optical masers » (masers infrarouge et optique) dont ils ont exposé leur théorie sur le principe de fonctionnement d'un laser.

Finalement c'est leur compatriote Théodore MAIMAN qui construit le premier laser en 1960, il a obtenu un rayonnement laser en excitant des cristaux de rubis synthétiques.

Ce laser a produit un rayon à une longueur d'onde de 0.69 μm , bien que l'énergie laser produit par ce laser à rubis de MAIMAN n'a duré que moins de 1 ms, il a pavé le chemin à un développement explosif de cette technologie.

En 1966, YAHR et STRULLY découvrirent que le laser CO₂ pouvait couper les tissus et être utile en médecine.

La première utilisation clinique fut réalisée en 1971 chez le chien par JAKO et STRONG, elle fut rapidement suivie par une utilisation en laryngologie grâce à l'emploi du microscope. [6]

En 1977, il réussit à obtenir un petit succès avec l'attribution du Brevet pour le pompage optique et au cours des années successives, il collabora à l'élaboration de nombreux documents qui décrivent la grande variété d'applications possibles du laser, y compris le chauffage et la vaporisation des matériaux, le soudage, le perçage, la coupe et différentes applications photochimiques.

Actuellement, le laser CO₂ est le laser de référence utilisé en laryngologie, même si des essais ont été effectués avec d'autres types de laser et en particulier le laser KTP. Les lasers couvrent aujourd'hui toute la gamme des rayonnements électromagnétiques, des rayons x et ultraviolets aux ondes infrarouges et micrométriques.

3. Histoire de l'HPV et papillomatose laryngée :

La papillomatose laryngée a été décrite pour la première fois par Sir Morell Mackenzie (1837–1892) au 19^e siècle, identifiant le papillome comme une lésion distincte du larynx et des voies digestives de l'enfant. [9]

Le terme de « papillomatose laryngée juvénile » a été introduit dans les années 1940 par Chevalier Jackson. Mais, l'existence de deux modes évolutifs différents suivant l'âge ont conduit à distinguer : papillomatose juvénile ou agressive d'une part et adulte ou moins agressive d'autre part. [7]

Des formes agressives peuvent cependant être rencontrées chez l'adulte et vice versa [7]. Les termes utilisés mélangent donc des notions d'âge et de gravité d'évolution.

Jusqu'aux années 1990, l'HPV avait été suspecté mais non confirmé comme l'agent causal de la PRR. Cette incertitude était liée à l'impossibilité de mettre le virus en culture *In vitro* et à l'échec d'isoler de façon constante les particules virales dans les lésions papillomateuses en microscopie électronique ou avec des anticorps anti-HPV.

Avec l'arrivée des sondes moléculaires, l'acide désoxyribonucléique (ADN) de l'HPV a pu être identifié dans tous les papillomes étudiés.

DEFINITIONS

Le papillome se définit histologiquement par une prolifération tumorale bénigne d'un épithélium malpighien. En d'autres termes, d'une hyperplasie papillomateuse hyperkératosique ou encore papillomatose cornée.

Il se présente comme une expansion exophytique d'un épithélium pavimenteux stratifié et kératinisé, recouvrant un axe fibrovasculaire. L'épithélium de surface peut présenter différents degrés d'hyperplasie, de dysplasie ou de dyskératoses [8]. L'identification de koïlocytes (cellules vacuolées avec des inclusions cytoplasmiques claires), témoins de l'infection virale est quasi-constante. [9]

La papillomatose est une affection d'origine virale caractérisée par de multiples papillomes récidivants. De nombreux termes sont employés pour qualifier les papillomatoses respiratoires. Selon que le critère choisi est la localisation, l'âge ou le mode évolutif, les termes utilisés sont : papillomatose orale floride, papillomatose juvénile, papillomatose de l'adulte, papillomes cornés, papillomatose laryngée et papillomatose respiratoire [10].

Chez les anglophones, on parle de papillomatose respiratoire récidivante (recurrent respiratory papillomatosis), distinguée en deux formes selon l'âge : Juvenile Onset Respiratory Recurrent Papillomatosis (JORRP) et Adult Onset RRP (AORRP) [11, 12]. La terminologie classique franco-ou anglophone mélange donc des critères : histologique, évolutif et d'âge de survenue créant une confusion de classification.

RAPPEL ANATOMIQUE

A) Définition :

Le larynx est un tube cartilagineux et musculo-membraneux; accroché sous la base de la langue et forme la partie supérieure de la trachée.

Le larynx est divisé en 3 étages par 2 plis vocaux : (Figure 1)

- L'étage sus glottique : Encore appelé étage vestibulaire, il comprend, juste au-dessus des cordes vocales, deux bourrelets horizontaux qui ne se rejoignent pas sur la ligne médiane lors de la phonation : ce sont les bandes ventriculaires, encore appelées plis ventriculaires, plis vestibulaires ou fausses cordes vocales.
- L'étage glottique : Les cordes vocales se présentent sous la forme de deux rubans insérés en avant dans l'angle rentrant du cartilage thyroïde, et en arrière sur l'apophyse vocale de l'aryténoïde correspondant.
- L'étage sous-glottique : Il s'agit de l'espace entre les cordes vocales et le bord inférieur du cartilage cricoïde. Cette région se poursuit par la trachée et elle est particulièrement difficile à visualiser (cachée en partie par le relief des cordes vocales).

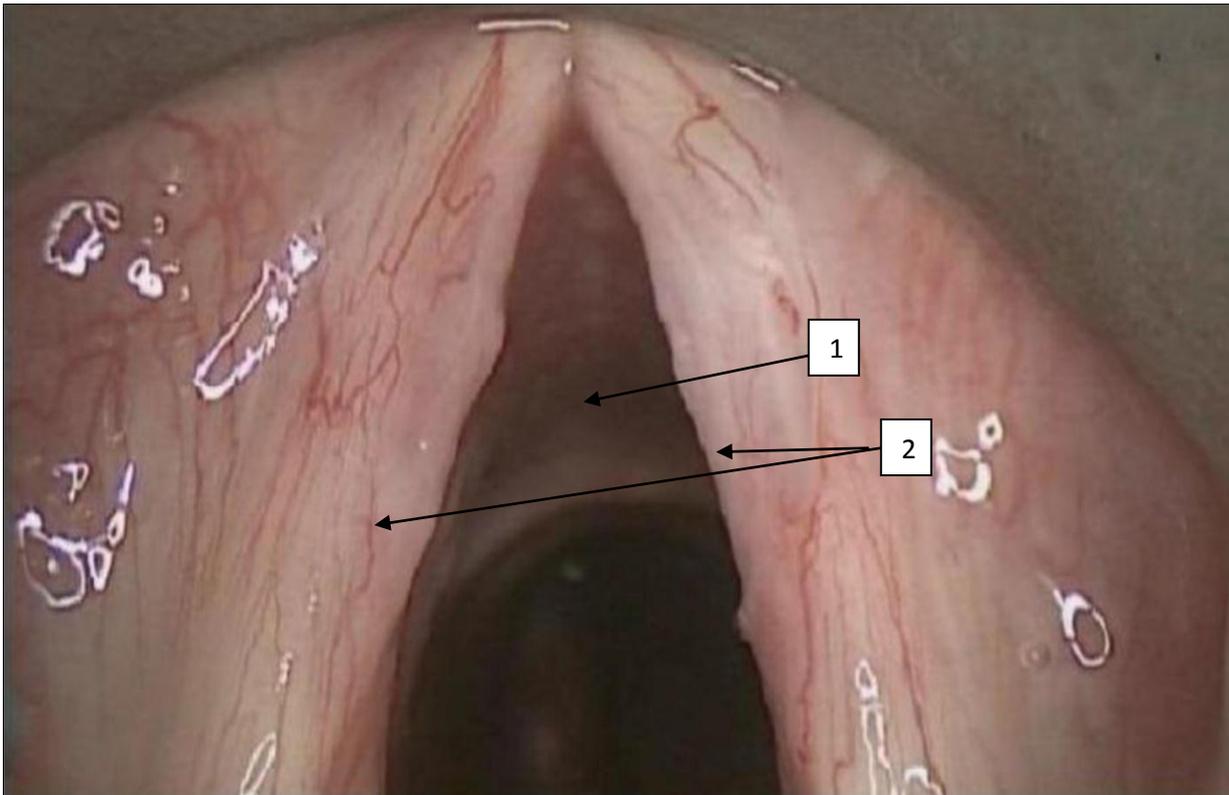


Figure 1 : Vue endoscopique de l'endolarynx normal

(1: La glotte; 2: Cordes vocales.)

[Service ORL - CHU Hassan II - Fes]

B) La muqueuse :

La muqueuse laryngée est de type respiratoire et se poursuit, en haut, au delà du sillon glosso-épiglottique avec la muqueuse basi-linguale : elle est clivable sur la face antérieure de l'épiglotte. Latéralement, elle se continue avec la muqueuse du repli pharyngo-épiglottique et du sinus piriforme : à ce niveau, elle est adhérente au périchondre qui, lui, est aisément decollable.

En bas, elle se continue avec la muqueuse trachéale et, en arrière, au delà des aryténoïdes, avec la muqueuse de l'œsophage; le décollement de cette muqueuse peut être réalisé dans la région rétro-crico-aryténoïdienne. L'ensemble est inclus dans la gaine viscérale du cou amarrée au plan prévertébrale par les lames sagittales de Charpy.

C) Physiologie :

On reconnaît au larynx trois rôles fondamentaux :

- Une fonction respiratoire, faisant partie intégrante des voies respiratoires (rôle vital).
- Un rôle dans la déglutition : sa fermeture protège les voies aériennes inférieures.
- Organe de la production de sons : son rôle phonatoire est très important, bien que non vital.
- Le larynx intervient également dans un certain nombre de fonctions à glotte fermée.

Emission de la voix (Figures 2A et 2B)

Les deux cordes vocales inférieures, qui font saillie dans la cavité laryngée, y limitent une fente triangulaire, la glotte, et quand l'air venant du poumon traverse cette fente, il fait vibrer les deux cordes vocales à la manière des lames élastiques des instruments à anche (clarinette ou hautbois).

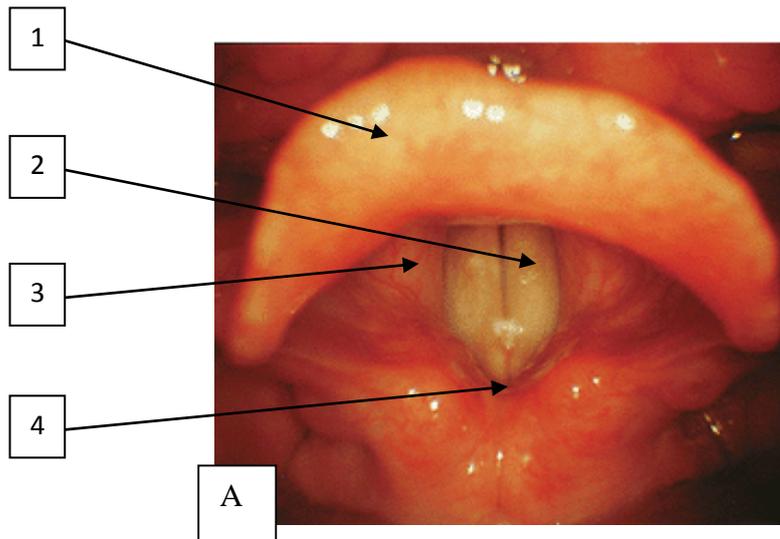


Figure 2 A : Vue endoscopique du larynx en phase phonatoire.

1 : Epiglote; 2 : Corde vocale droite; 3 : Bande ventriculaire gauche; 4 : Commissure postérieure. [13]

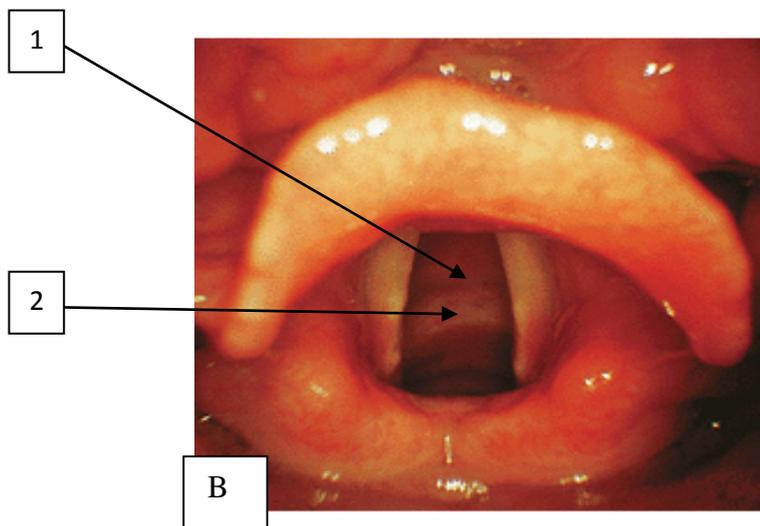


Figure 2 B : Vue endoscopique du larynx en phase respiratoire.

1 : Commissure antérieure; 2 : Etage sous-glottique. [13]

EPIDEMIOLOGIE

A.Incidence :

La papillomatose laryngée est une affection rare, qui se caractérise par une prolifération de papillomes bénins au sein des voies aérodigestives. Les papillomes sont les tumeurs bénignes les plus fréquentes du larynx chez l'enfant et la deuxième cause de dysphonie chez l'enfant (après les nodules des cordes vocales).

La papillomatose laryngée présente une distribution bimodale caractéristique chez les enfants et les jeunes adultes [14–16]. Les âges rapportés vont du premier jour de vie à 84 ans [17]. Le pic d'âge chez l'enfant est de 2 à 4 ans et chez l'adulte entre 20 et 40 ans.

La forme juvénile se développe chez les patients de moins de 20 ans [1, 18, 19]. Cette forme de la maladie est généralement agressive, avec de multiples lésions papillomateuses et présente un taux de récurrence élevé [1, 20].

La forme adulte se développe après 20 ans, dans les troisième et quatrième décennies de la vie [19–22], plus fréquemment chez les hommes [1]. Dans cette forme, les papillomes sont souvent solitaires, avec un degré élevé de réactivité inflammatoire; ils ne s'étendent généralement pas et se reproduisent moins souvent que ceux observés dans la forme juvénile [1].

L'incidence estimée de la papillomatose laryngée est d'environ 4 pour 100 000 chez les enfants et de 2 pour 100 000 chez les adultes [14, 16, 18–20]. Les incidences varient en fonction de facteurs tels que l'âge d'apparition et le statut socio-économique [14]; elle est plus élevée dans les groupes avec un statut socio-économique bas et à faible niveau d'éducation [15].

Cependant, aucune corrélation n'a été trouvée entre le statut socio-économique et la gravité de la maladie [15]. La prévalence de l'infection à HPV augmente progressivement dans la population féminine. La prévalence estimée chez les femmes âgées de 14 à 59 ans est de 26,8% et de 45% chez les femmes âgées de 20 à 24 ans [15].

La révélation avant l'âge de 3 ans est associée à un risque 3.6 fois plus élevé de recourir à au moins quatre interventions chirurgicales annuelles et un risque deux fois plus élevé que deux sites anatomiques soient atteints. De même, les enfants présentant une papillomatose rapidement extensive ont une papillomatose qui se révèle plus tôt que ceux présentant une forme stable ou évoluant vers une régression.

B.Retentissement socio-économique :

Actuellement, le traitement vise principalement le maintien de la perméabilité des voies respiratoires et l'amélioration de la fonction vocale en préservant les tissus du larynx.

En raison de la nature infectieuse et évolutive de la maladie, les patients ont souvent besoin de plusieurs interventions chirurgicales et d'un traitement adjuvant lorsque la chirurgie ne permet pas de contrôler la maladie. Cette maladie retentit non seulement sur les patients atteints, mais elle constitue aussi un lourd fardeau économique sur leurs familles et la société.

En général la population pédiatrique nécessite près de 20 interventions chirurgicales au cours de la vie. Mais, chez 19% des enfants ayant une évolution plus agressive, ce chiffre devient plus important atteignant plus de 40 procédures [23]. La majorité de ces chirurgies sont réalisées dans les premières années, avec une estimation moyenne de 4 opérations par an. [24]

Il a été rapporté que le nombre moyen de chirurgies au cours des cinq premières années de diagnostic était de 5,1 par an, arrivant à 0,1 par an après 15 ans. [25, 26].

Chesson et al, a estimé que le coût à vie par cas de papillomatose laryngée est de 198 500 \$, hors traitement médical adjuvant, les soins de la trachéotomie représentent environ 5% de cette estimation et le reste des coûts de la chirurgie. [27]

ETIOPATHOGENIE VIRALE

A. Les types de papillomavirus humain :

L'HPV est un virus à ADN, ayant une capsidie icosaédrique. Il appartient à la famille des Papoviridae, ne contient aucune enveloppe et a un génome double brin circulaire, contenant 8000 paires de bases, d'environ 8 kb organisé en trois régions principales : (i) une région régulatrice en amont (URR) qui est à l'origine de la réplication et comprend des sites de liaison au facteur de transcription et une expression génique de contrôle; et deux régions nommées à partir de la phase d'infection dans laquelle elles s'expriment : (ii) une région précoce (E pour early), codant pour six gènes impliqués dans de multiples fonctions, y compris la réplication virale et sont potentiellement oncogènes selon le type d'HPV (E1, E2, E4, E5, E6, E7) [28], et (iii) une région tardive (L pour late), qui participe à l'encodage des protéines L1 et L2 qui s'auto-assemblent pour donner le virion [29].

Les principales fonctions de chaque gène sont résumées à la figure (3).

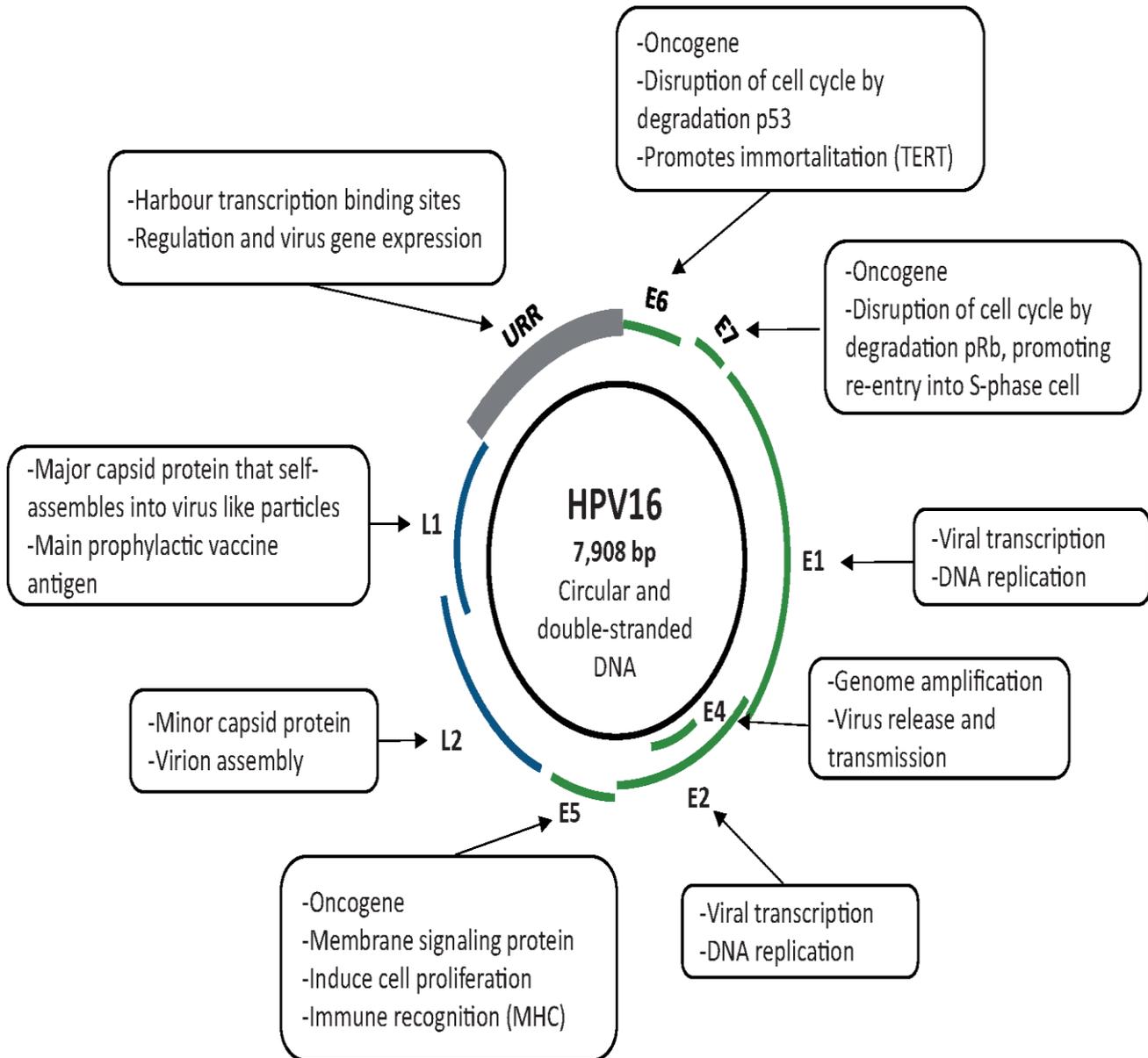


Figure 3 : Principales fonctions de l'HPV. Génome du HPV, séparé en trois régions principales : la région régulatrice en amont (URR), une région précoce codant pour six gènes (E1, E2, E4, E5, E6, E7), et une région tardive codant pour les protéines de capsid L1 et L2. [28]

L'analyse a révélé plus de 200 génotypes d'HPV [28] avec une affinité spécifique pour les cellules épithéliales malpighiennes mais des tissus différents, aboutissant à diverses manifestations cliniques. [30] Il infecte les cellules souches de la couche basale des muqueuses. Après infection de ces cellules, l'ADN viral peut s'exprimer activement ou demeurer latent; la muqueuse persiste alors cliniquement et est histologiquement normale.

Les sous-types d' HPV sont classés en deux catégories : «à haut risque» (HR) et «à faible risque» (LR) en fonction de leur potentiel de transformation maligne des cellules [14, 31]. Douze types de HR-HPV sont classés comme oncogènes par IARC (The International Agency for Research on Cancer) (groupe 1: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 et 59) [32]. Les autres types LR-HPV sont le 6, 11, 42, 43 et 44.

Les sous-types 6 et 11 sont responsables de plus de 90% des cas de papillomatose laryngée [19, 29]. Les patients infectés par l'HPV de type 11 développent une maladie plus agressive [31], pouvant entraîner une obstruction importante des voies respiratoires nécessitant des interventions chirurgicales fréquentes et des traitements médicaux adjuvants, voire même une trachéotomie, afin de maintenir la perméabilité des voies respiratoires [20].

Les sous-types 16 et 18 sont considérés comme présentant un risque élevé, avec un potentiel de transformation maligne, en particulier en un carcinome épidermoïde, qui survient dans moins de 1% des cas de PRR juvénile [1, 30, 33].

B. Génome viral :

Le génome de l'HPV est constitué de huit gènes codant pour les protéines : E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1, L2. Les protéines L1 et L2 sont transcrites à la fin du cycle de vie du virus et sont responsables de la production de la capsid virale. La désignation E se rapporte à des gènes qui sont transcrits au début du cycle de vie du

virus et sont responsables de la réplication du génome viral en utilisant la machinerie cellulaire de l'hôte.

Ces premiers gènes codent aussi pour des oncoprotéines puissantes, qui interagissent avec de nombreuses protéines cellulaires de l'hôte et peuvent induire des activités de transformation et perturber la croissance et la fonction cellulaire. Les protéines les plus étudiées sont E6 et E7, qui sont destinées à prévenir l'apoptose et altérer la fonction du cycle cellulaire. Elles ciblent, respectivement, la p53 et les pRb «retinoblastoma tumor suppressor proteins».

La p53 est une protéine cellulaire régulatrice des fonctions cellulaires majeures. Elle joue un rôle primordial dans la détection et la stimulation de la réparation de l'ADN endommagé et dans le déclenchement de l'apoptose des cellules sévèrement compromises. [24] Le gène suppresseur de tumeur de rétinoblastome (pRb) et les protéines apparentées, p107 et p130, sont des sous-unités importantes dans la régulation de transcription des membres de la famille E2F. Ces derniers contrôlent la différenciation et la prolifération cellulaire. [19] La capacité des protéines E6 et E7 de modifier les fonctions de p53 et pRb, respectivement, est donc nécessaire pour la promotion de la prolifération [34].

Ces interactions cellulaires, à leur tour, sont en mesure de garder la différenciation des kératinocytes dans un état ADN réplcatif, ce qui est essentiel pour la progression de la durée de vie du cycle d'HPV. Cependant, ces mêmes procédés peuvent conduire à la transformation de la cellule s'ils sont non régulés, le cas échéant après intégration physique des génomes d'HPV à haut risque dans le chromosome d'une cellule hôte [24].

C. Aspect histologique :

Les papillomes se présentent sous la forme de masses ou nodules exophytiques, sessiles ou pédiculés, mous et friables. La muqueuse a un aspect velouté lorsque les papillomes sont microscopiques, contrastant avec la présentation typique en «chou-fleur» rose blanchâtre dans la forme exophytique. [35]

Histologiquement, la prolifération tumorale est constituée d'axes conjonctivovasculaires recouverts d'un épithélium squameux stratifié [15], bien différencié, hyperplasique. Les papillomes du larynx peuvent être recouverts d'une couche cornée (hyperkératose) alors qu'à l'état normal la muqueuse laryngée en est exempte. (Figure 4)

L'infection par HPV entraîne également un retard de la maturation épithéliale, entraînant un épaissement de la couche basale et un nombre accru de cellules nucléées dans la couche supra-basale de l'épithélium stratifié. [24]

La différenciation cellulaire a été notée comme anormale, avec une expression et une production de kératine altérées [16]. Lorsque les lésions s'étendent jusqu'à l'arbre trachéo-bronchique, l'épithélium peut être squameux ou cilié et cylindrique [1].

Les cellules sont régulières, les mitoses rares et dispersées, le chorion non envahi. Il y a parfois des atypies cellulaires, d'autant plus nombreuses que la maladie est plus étendue et d'évolution plus sévère.

Des études d'immunohistochimie ont permis de mettre en évidence de fortes concentrations de récepteurs du facteur de croissance épithéliale sur les cellules atteintes, ainsi que des taux élevés de protéine p53.

Les lésions pulmonaires ont une morphologie différente, se présentant comme des foyers d'épithélium squameux qui se développent de manière circonscrite au sein des alvéoles, nourris par la vascularisation alvéolaire [1]. Les zones de

nécrose et de dégénérescence se trouvent généralement dans la partie centrale d'une lésion pulmonaire [1]. En périphérie, les cellules squameuses envahissent les alvéoles adjacentes par extension. Les lymphocytes et les macrophages sont également identifiables dans le contenu alvéolaire.

Ces lésions se développent, fusionnent et détruisent le parenchyme pulmonaire en formant des cavités [1, 36]. Bien que les papillomes soient histologiquement bénins, une dysplasie et des modifications malignes peuvent survenir [1]. Dans le cas de dégénérescence maligne, l'étude histopathologique montre des cellules tumorales polygonales avec un cytoplasme et des noyaux vésiculaires abondants à éosinophiles, des foyers de kératinisation, des atypies, une nécrose focale et un taux mitotique variable, avec une croissance micro invasive. De plus, l'expression des cytokératines 5 et 6, détectée par analyse immunohistochimique, indique une origine épithéliale [37].



Figure 4 : Aspect histologique typique de papillomatose laryngée avec un épithélium festonné autour des axes conjonctivo-vasculaires [38]

D. Histoire naturelle de l'infection par HPV :

L'infection à HPV et ses interactions avec les cellules de l'hôte se développent en quatre phases [39] : (Figure 5)

- La première phase latente, le génome viral demeure à l'état plasmide.
- La deuxième étape concerne l'activation de l'expression du gène viral, provoquant ainsi l'apparition de condylomes ou de papillomes. Cette activation ne résulte pas obligatoirement en une amplification extensive de l'ADN viral. La plupart des lésions à HPV de la muqueuse épithéliale produisent peu de virions.
- L'infection persistante, selon le type d'HPV peut, dans un faible pourcentage, progresser vers une dysplasie de haut grade.
- La dysplasie peut évoluer vers un carcinome.

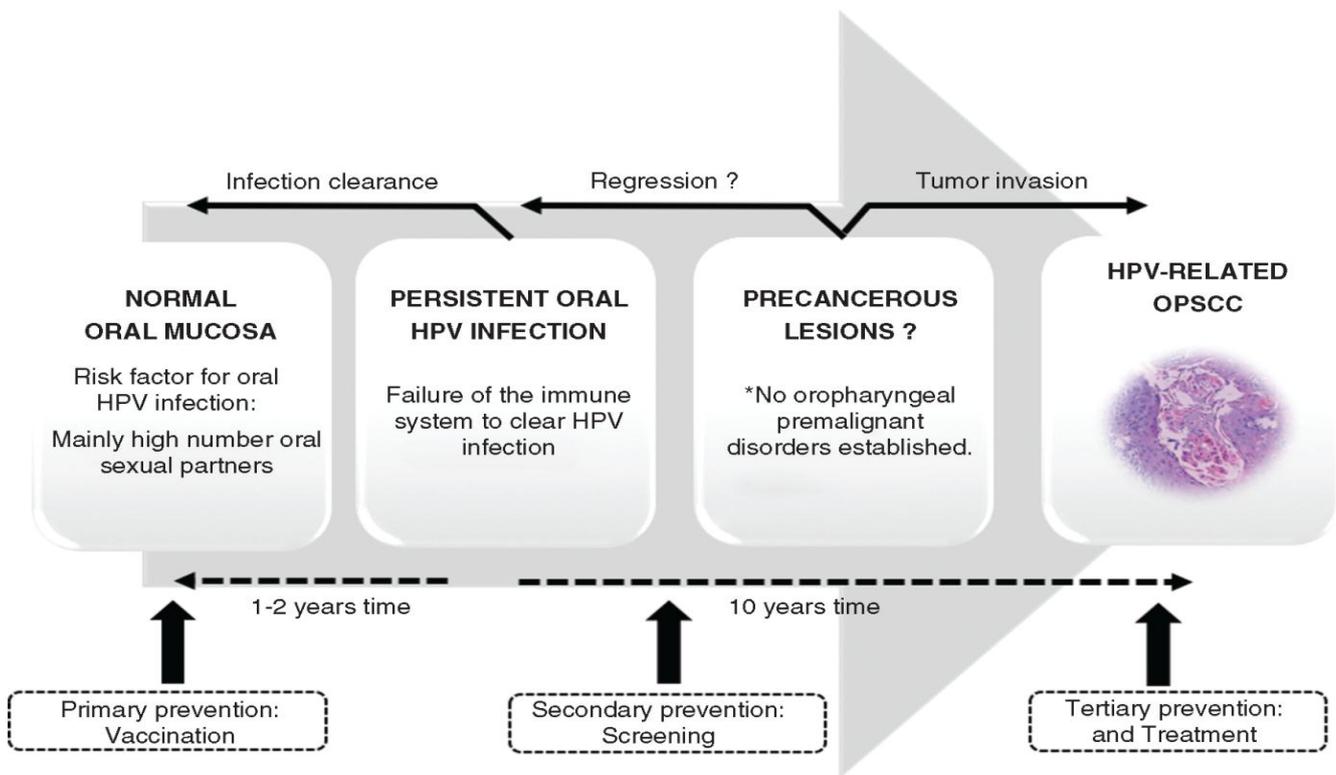


Figure 5 : Histoire naturelle de l'infection par HPV [39]

E. Papillomavirus humain latent et activation :

Le réservoir principal des HPV 6 et 11 est anogénital. Les papillomes anogénitaux sont les infections virales sexuellement transmissibles les plus fréquentes. Des preuves moléculaires de présence d'HPV à l'état latent dans la muqueuse respiratoire varie de 20% à 60 % [40].

Les facteurs conduisant à l'activation virale dans la papillomatose laryngée ne sont pas connus; le reflux gastro-oesophagien pourrait être impliqué, l'exposition acide favorisant l'expression virale.

F. Pathogenèse :

Le HPV infecte initialement la couche épithéliale basale de la surface muqueuse ou cutanée par une excoriation mineure [20]. Par la suite, il active la voie des récepteurs du facteur de croissance épidermique et désactive diverses protéines suppressives des tumeurs, aboutissant à la prolifération cellulaire et à la différenciation épithéliale.

Ces mécanismes conduisent à des lésions de croissance exophytiques de type «chou-fleur», typiques de la PRR [20, 30]. Ces lésions se produisent le plus souvent dans les zones de transition entre l'épithélium squameux et l'épithélium cylindrique cilié [19, 20, 30, 41].

Les papillomes apparaissent sous forme de nodules individuels ou multiples. Les nodules peuvent apparaître sous forme de lésions exophytiques, sessiles ou pédiculées, généralement limitées au larynx, mais touchant souvent les cordes vocales, les plis ventriculaires, la sous-glotte et la surface laryngée de l'épiglotte [20]. Cependant, ils peuvent se produire dans n'importe quelle partie du tractus aéro-digestif et s'étendre à l'arbre trachéobronchique et au parenchyme pulmonaire [1, 20, 42].

Une atteinte des voies respiratoires distales ne survient que chez 2 à 5% des patients atteints de papillomatose laryngée et le parenchyme pulmonaire est affecté dans environ 1% des cas [1, 36, 42–44].

Diverses hypothèses ont été proposées pour expliquer la propagation distale de la papillomatose laryngée, telles que l'extension des papillomes par contiguïté, la contamination virale diffuse et les facteurs iatrogènes, tels que la laryngoscopie, la bronchoscopie, la trachéotomie et la manipulation chirurgicale [1, 36].

Les facteurs à haut risque de propagation de la PRR vers les voies respiratoires basses comprennent l'infection à HPV-11, l'âge <3 ans, la trachéostomie pratiquée pour éviter une obstruction des voies respiratoires et les procédures invasives antérieures [30, 45]. Une atteinte des voies respiratoires distales en l'absence de lésions de papillomatose laryngée est très rare [30].

Bien que cela se produise rarement, la PRR peut potentiellement être transformée, principalement en carcinome épidermoïde bronchique [1, 20, 46], qui peut survenir des décennies après le début de la maladie, généralement chez les patients présentant une atteinte de l'arbre trachéobronchique [1]. De plus, la dégénérescence maligne se produit rarement dans la forme laryngée de la maladie, sans implication des voies respiratoires distales [1]. Les taux de dégénérescence maligne sont <1% chez les enfants et entre 3 et 7% chez les adultes [20].

Les facteurs de risque incluent l'infection par des sous-types d'HPV à haut risque (16 et 18), le tabagisme, une radiothérapie antérieure, l'utilisation de médicaments cytotoxiques, une mutation du gène p53 et un score de sévérité élevé ou une activité élevée de la 2'-5'-oligoadénylate synthétase [30, 31].

Bien que considérés comme présentant un risque faible, les sous-types 6 et 11 de l'HPV, en particulier le sous-type 11, présentent également un potentiel de dégénérescence maligne [19, 31]. La pathogénie précise de la dégénérescence

maligne reste incertaine. Cependant, le pouvoir oncogène de l'HPV a été attribué à une interférence dans le cycle cellulaire, qui altère le contrôle de la différenciation cellulaire [15, 19, 20, 30].

G. Transmission et contagiosité de l'HPV :

Dés 1956, la relation entre infection génitale maternelle et papillomatose respiratoire a été suggérée. L'infection à HPV du tractus anogénital est la plus fréquente maladie sexuellement transmissible chez l'humain.

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. [47]

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 [48]. Pour Shah et al, seul 1% des enfants de mères infectées développent une papillomatose [49].

Néanmoins, le nombre d'enfants atteints nés par césarienne est de 0,9% [49], ce qui est bien inférieur à celui de la population générale de 9,17%. Sur une étude épidémiologique comparant une population de PRR et une population de contrôle, Kashima [44] 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 facteur de risque, car la charge virale est plus élevée dans les infections récentes [47]. Une étude de Bishai et al. [50] plaide en faveur de la césarienne systématique chez les femmes présentant des condylomes.

Si cette conduite n'est pas celle adoptée en France, il n'en est pas moins que l'existence de lésions génitales expose à un risque accru de papillomatose respiratoire. Ces données suggèrent qu'une transmission hématogène transplacentaire est également possible.

MATERIELS ET METHODES

I-Type d'étude :

Notre travail concerne une étude rétrospective d'une série de 16 cas d'enfants et d'adultes atteints de papillomatose laryngée ayant été hospitalisés au service d'otorhinolaryngologie au CHU Hassan II de Fès; durant la période étalée du janvier 2013 à octobre 2018.

II-Objectifs de l'étude :

Ce travail a pour objectif d'étudier le profil épidémiologique, l'évolution et la conduite diagnostique et thérapeutique des patients porteurs de papillomatose laryngée hospitalisés au service ORL afin d'en déceler les particularités et d'en évaluer la prise en charge.

III- Critères d'inclusion :

Dans ce travail, nous avons inclus tous les patients admis au service d'ORL, et qui ont une papillomatose respiratoire connue récidivante ou de découverte récente objectivée par une laryngoscopie indirecte et confirmée par l'histologie.

IV- Critères d'exclusion :

Tout enfant ou adulte consultant pour une dyspnée laryngée ou dysphonie admis au service d'ORL mais qui présente une pathologie laryngée autre que la papillomatose laryngée ou qui a un dossier incomplet et non exploitable.

V. Méthodes d'étude :

Pour mener cette étude, nous avons élaboré une fiche d'exploitation. (Annexe)

Pour chaque patient inclus dans la série, les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques ont été recueillies des dossiers et des registres des malades, du logiciel Hosix, et des comptes rendus anesthésiques et opératoires.

1- Etude clinique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen clinique complet : identité, antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte, le symptôme de départ, les signes fonctionnels associés, un examen ORL complet et un examen général.

2- Exploration endoscopique laryngée :

Tous les patients de notre série ont bénéficié des explorations endoscopiques à savoir la nasofibroscopie, la laryngoscopie directe à but diagnostique et thérapeutique.

3- L'examen anatomopathologique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen anatomopathologique ayant permis la confirmation histologique de la papillomatose laryngée.

4- Les données thérapeutiques :

Tous les patients ont bénéficié d'une vaporisation des papillomes au laser CO2 et/ou exérèse chirurgicale aux micro-instruments.

5- Evolution :

Cette étape était basée sur le recueil des informations lors du suivi en consultation des patients opérés et lors de leur convocation au service pour une évaluation dont les données fixées concernaient : les complications chirurgicales, la symptomatologie postopératoire, la récupération fonctionnelle phonatoire et respiratoire et surtout la possibilité de décanulation des patients ayant une trachéotomie salvatrice.

6- Identification virale :

La recherche d'HPV n'était réalisée que chez 3 patients, vue la non disponibilité permanente du réactif au niveau de l'hôpital.

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. La Fréquence :

L'incidence annuelle moyenne de la maladie dans notre service était de 3 nouveaux cas par an, ainsi la papillomatose laryngée a constitué 0.003 % de l'activité du bloc opératoire.

1.1 Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de début était de 10 ans et 4 mois (avec des âges extrêmes entre 10 mois et 74 ans). Les signes fonctionnels sont apparus avant l'âge de 16 ans chez 14 patients, dont un est un nourrisson de 10 mois.

La répartition selon l'âge est la suivante : (Figure 6)

0 - 2 ans : 1 seul cas

2 - 16 ans : 13 cas

16 - 35 ans : 0 cas

35 - 74 ans : 2 cas

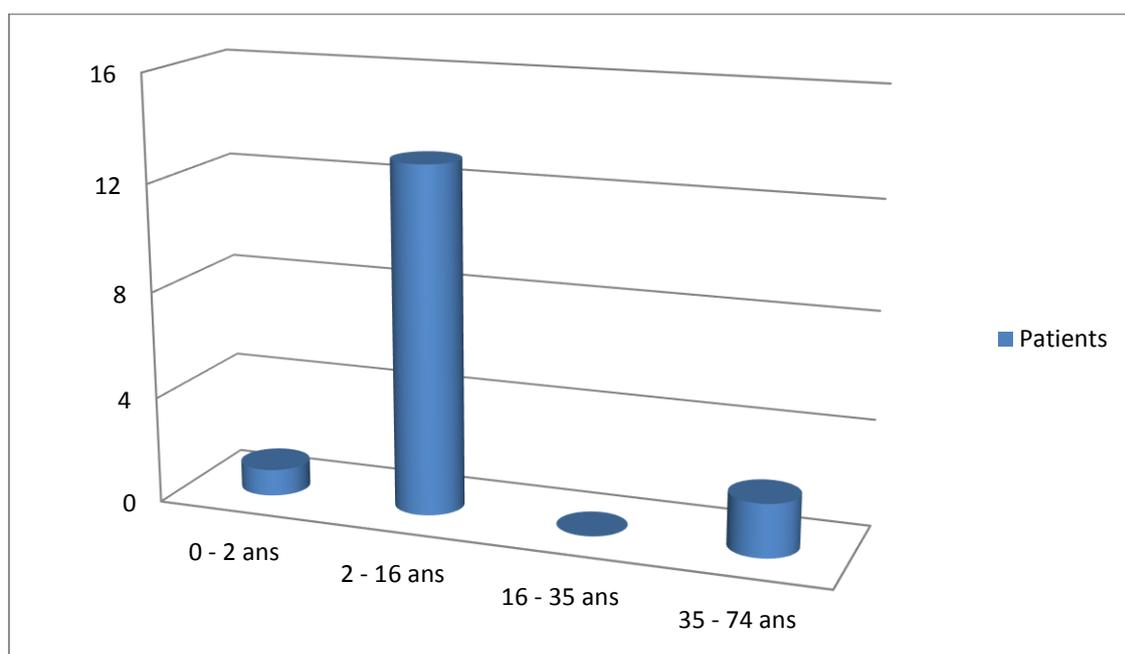


Figure 6 : Répartition des patients en fonction de l'âge.

1.2. Répartition selon le sexe :

Le sexe féminin était prédominant :

- 9 cas de sexe féminin.
- 7 cas de sexe masculin.

Le sex-ratio a été de 1.28.

La figure ci-dessous montre la répartition du sexe :

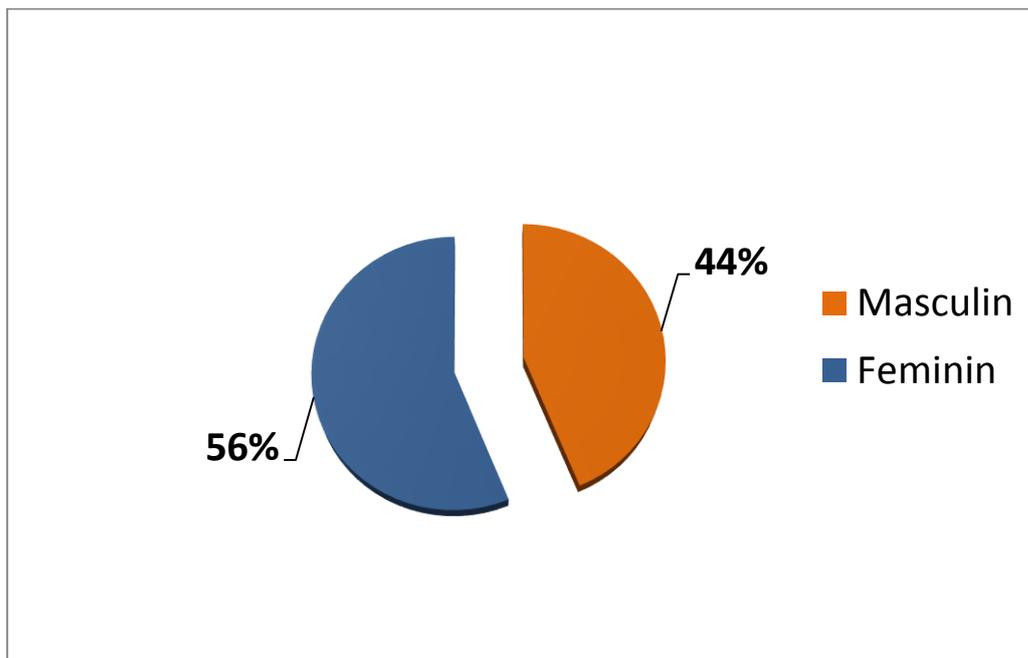


Figure 7 : Répartition des patients en fonction du sexe

II. Les aspects cliniques :

1. Les signes fonctionnels :

Le symptôme le plus fréquent a été une dyspnée laryngée retrouvée chez 13 patients soit 81,25% des cas, associée à une dysphonie chronique chez 10 malades (62.5%).

- 4 malades ont présenté une dyspnée sévère avec une détresse respiratoire et qui ont nécessité une trachéotomie en urgence.
- Dyspnée modérée chez 9 patients qui ont bénéficié d'une nébulisation avec une corticothérapie avant l'acte chirurgical.

Le stridor laryngé a été noté chez un enfant.

2. L'examen ORL :

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen ORL complet.

2.1 Examen de la cavité buccale :

Cette étape de l'examen ORL n'a pas détecté de localisation de la papillomatose laryngée dans la cavité buccale chez tous nos patients.

2.2 Examen des fosses nasales :

L'examen des fosses nasales a montré une muqueuse d'aspect normal avec absence de lésions papillomateuses au niveau des orifices narinaux, et une rhinoscopie antérieure normale.

2.3 Examen cervico-facial :

L'examen cervical n'a pas révélé d'ADP latéro-cervicales palpables.

2.4 La nasofibroscopie :

La nasofibroscopie ou laryngoscopie indirecte a été réalisée chez tous les patients, elle a mis en évidence des lésions de papillomatose laryngée au niveau des 3 étages du larynx (sous glottique, glottique et sus glottique), sous forme de lésions framboisées, roses-blanchâtres.

Le tableau ci-dessous montre les résultats topographiques des lésions.

Tableau 1 : Les différentes localisations laryngées des papillomes.

Localisation laryngée	Nombre de cas
L'étage glottique	16
Glotto sus glottique	2
Glotto sous glottique	4
Les 3 étages du larynx	9

3. L'examen pleuro-pulmonaire :

L'examen pleuro-pulmonaire a objectivé des signes cliniques en faveur d'une localisation trachéo-bronchique des papillomes chez 2 patients (Une respiration sifflante, une tachypnée et l'utilisation des muscles respiratoires accessoires lors de la respiration).

4. L'examen somatique :

L'examen cardio-vasculaire et abdominal, ainsi que le reste de l'examen somatique ont été sans particularités.

III. Les résultats paracliniques :

1. La laryngoscopie directe :

A l'examen endoscopique, la glotte a été atteinte dans tous les cas, avec une extension vers la région sous glottique dans 25% des cas, l'étage sus glottique dans 12.5% des cas. Elle a été limitée à la glotte chez 3 patients (2 enfants et 1 adulte), et étendue à tout le larynx chez 9 patients soit 56.25% des cas. (Figure 8)

L'aspect macroscopique des lésions au cours de la laryngoscopie directe a montré dans tous les cas l'aspect d'une tumeur arborescente, en touffe, brillante, rose et friable. (Figures 9 et 10)

On a noté également une extension extralaryngée dans 3 cas :

- Un enfant (une fille de 4 ans) avec envahissement de la paroi postérieure et latérale de la trachée à 3 cm de l'étage glottique après 4 ans d'évolution, puis une extension pulmonaire après 7 ans d'évolution, suivi pour une papillomatose floride.
- Le deuxième cas avec une extension trachéale après 7 ans d'évolution chez un garçon de 5 ans, suivie pour une papillomatose floride.
- Le troisième cas avec un envahissement de la paroi postérieure du pharynx constaté à la première consultation chez une fille de 3 ans.

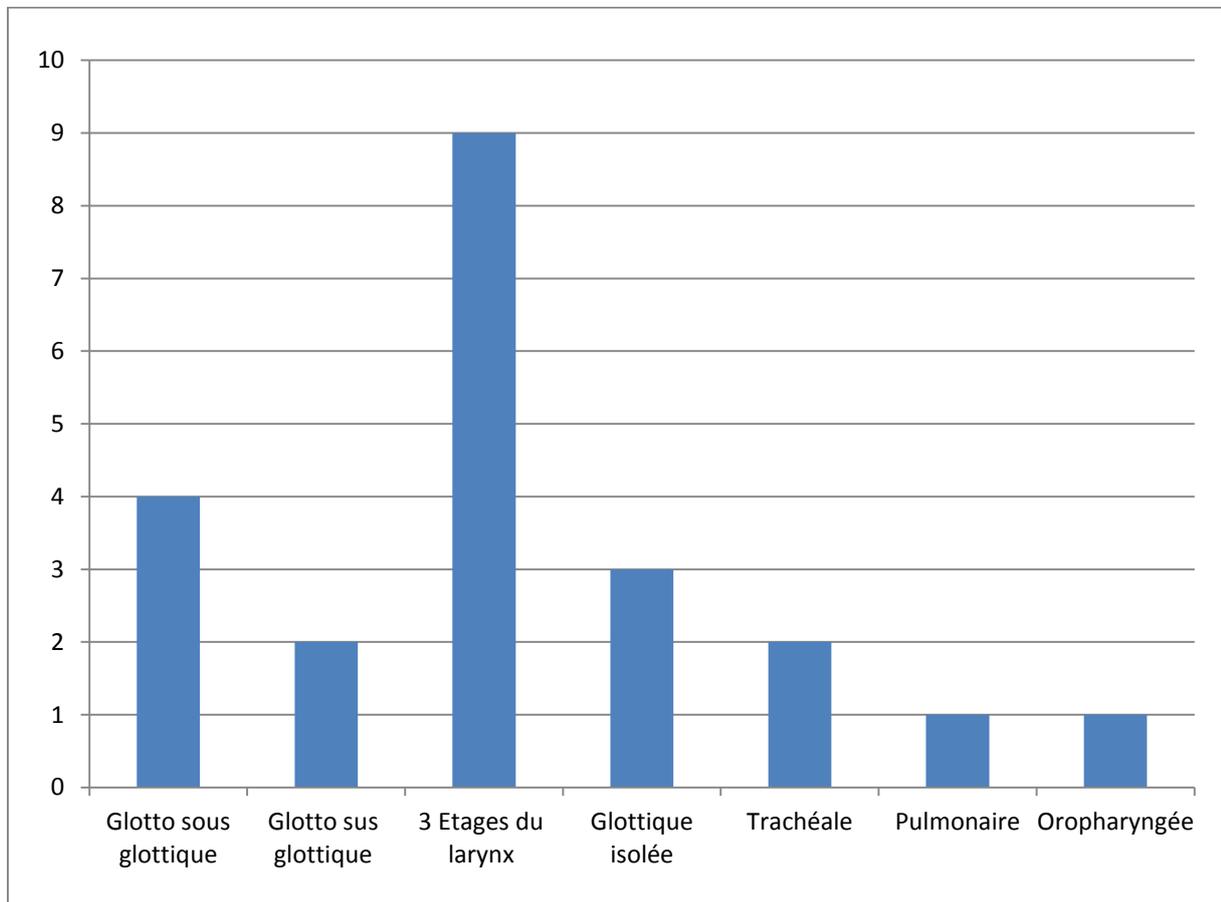


Figure 8 : Répartition selon la localisation des papillomes chez les 16 cas étudiés.

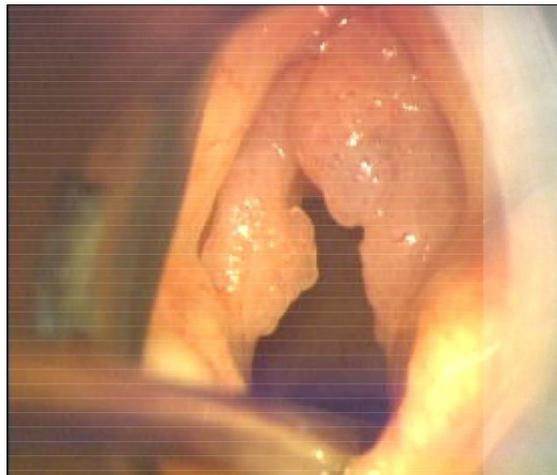


Figure 9 : Aspect per-opérateur d'une touffe papillomateuse de l'étage glottique.

[Service ORL-CHU-Hassan II- Fes]



Figure 10 : Aspect endoscopique per-opérateur d'une papillomatose floride chez un enfant de 5 ans.

[Service ORL-CHU-Hassan II- Fes]

2. L'imagerie :

Un scanner cervico-thoracique a été réalisée chez un seul patient (une fille âgée de 4 ans), devant la suspicion d'une extension pulmonaire des papillomes, revenant en faveur d'une localisation pulmonaire de la papillomatose (présence de nodules et micronodules avec excavation), et qui a été adressé en pneumologie pour complément de prise en charge. (Figure 11)



Figure 11 : TDM en coupe axiale montrant une atteinte pulmonaire exprimée par un nodule (flèche 1) et excavation (flèche 2).

[Service ORL-CHU-Hassan II-FES.]

IV. Modalités thérapeutiques :

1. Traitement chirurgical :

1-1. L'anesthésie :

Le bilan pré-anesthésique a été basé tout d'abord sur un examen clinique complet avec une radiographie du thorax, un bilan biologique et un ECG chez les patients âgés.

Mise en condition des patients en détresse respiratoire [Voie veineuse périphérique pour le remplissage vasculaire, oxygénothérapie (1 à 3 l/min) et une nébulisation à base de bronchodilatateur avec sérum physiologique associée à une corticothérapie].

Au bloc opératoire tous les patients ont bénéficié d'un monitoring cardiaque et oxymétrique, avec une voie veineuse de bon calibre.

Les protocoles d'anesthésie étaient en fonction de l'âge des patients. L'intubation a été faite par l'orifice de trachéotomie chez 4 patients, alors que le reste de nos patients (non trachéotomisés) ont eu une intubation orotrachéale par une sonde à ballonnet, dont la taille dépend de l'âge du patient.

1-2. La trachéotomie :

La trachéotomie a été réalisée en urgence chez 4 malades (3 enfants et un adulte) qui ont présenté une détresse respiratoire avec tirage intercostal, sus sternal et début de cyanose :

- Une fille âgée de 4 ans, suivie pour une papillomatose laryngée floride, et ayant nécessité plus de 20 séances de désobstruction laryngée.
- Un enfant avec une forme floride de papillomatose (Agé de 5 ans), et ayant nécessité plus de 10 séances de désobstruction laryngée.
- Une fille de 3 ans avec une forme diffuse à l'oropharynx.

- Un adulte âgé de 74 ans qui a été trachéotomisé à 2 reprises (Dyspnée sévère).
- Technique de trachéotomie :
 - Incision cervicale antérieure,
 - Décollement du plan musculo-cutané;
 - Ouverture de la ligne blanche ;
 - Aspiration à la demande;
 - Réalisation d'une trachéotomie en H ou en U inversé entre le 2-3 anneau trachéal;
 - Mise en place d'une canule de trachéotomie avec ballonnet adaptée à l'âge du malade.

1-3. L'exérèse des papillomes :

a) Laser :

L'installation d'une laryngoscopie directe en suspension a été systématique.

(Figure 12)

87.5% des patients ont bénéficié d'une vaporisation des papillomes au laser CO2 (Figure 13), ainsi :

- Utilisé en mode continu ou pulsé,
- Avec des puissances allant de 3 à 11 Watts.
- L'intubation a été réalisée par une sonde protégée par un film d'aluminium, et dont le ballonnet a été gonflé par du sérum physiologique.
- Les mesures de protection oculaire pour le chirurgien et l'équipe opératoire ont été respectées et une $FiO_2 \leq 40\%$.



Figure 12 : Vue peropératoire d'une laryngoscopie directe en suspension

[Service ORL-CHU-Hassan II-FES]

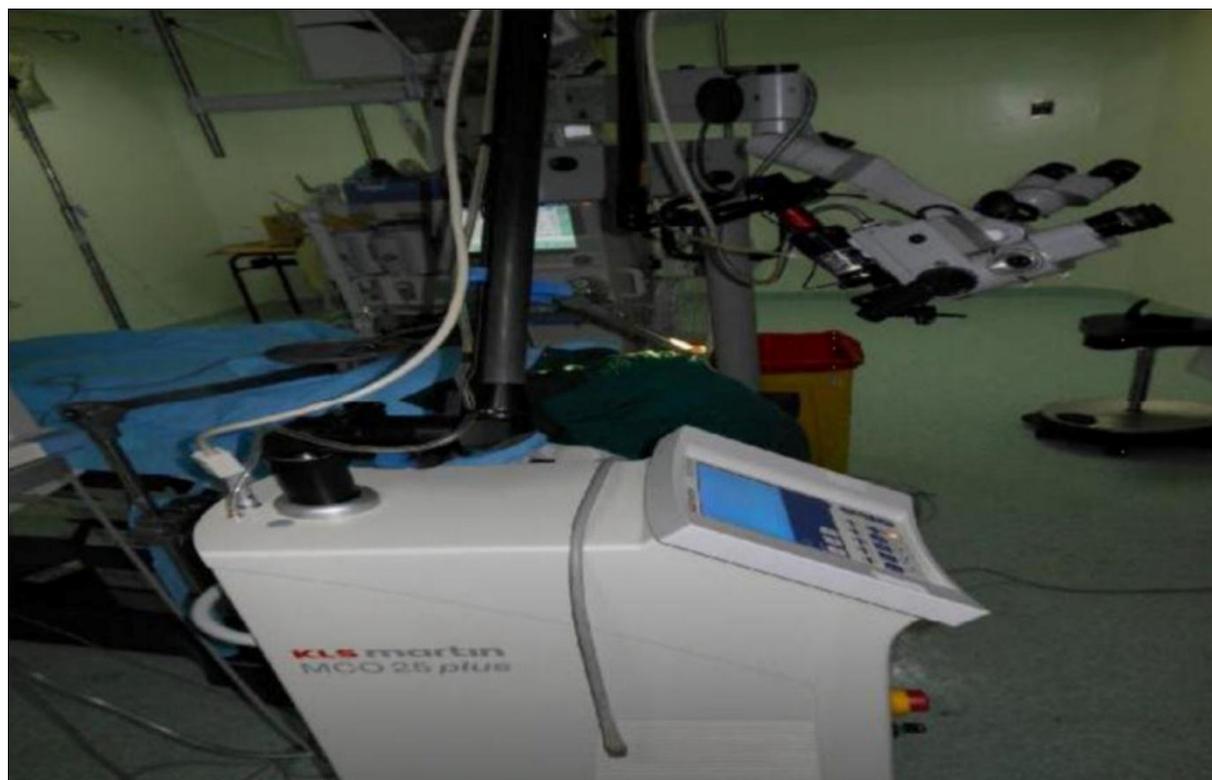


Figure 13 : Appareil laser CO2 [Service ORL-CHU-Hassan II-Ees]

Le nombre de séances de vaporisation au laser CO2 était variable et allait de 1 à 21 séances par patient en fonction de l'extension des papillomes et le profil récidivant : (Tableau 2)

Tableau 2 : Nombre de séances de vaporisation au laser par nombre de cas.

Nombre de séances de vaporisation	Nombre de cas
1	4
2	3
3	1
4	1
6	3
12	1
21	1

b) La microchirurgie laryngée :❖ Le matériel : (Figure 14)

- Un laryngoscope (Différentes tailles en fonction de l'âge du patient).
- Une table avec accessoire de la suspension.
- Des micro pinces adaptées à la chirurgie laryngée, pour l'exérèse des papillomes.
- Pince hémostatique.
- Sérum adrénaliné.
- Compresses stériles.

❖ La technique opératoire :

- La position des patients : en décubitus dorsal, avec mise en place du système de la laryngoscopie directe en suspension et des champs opératoires stériles.
- Mise en place de microscope opératoire.
- Protection faciale par des champs opératoires imbibés au sérum physiologique.
- Protection oculaire par des lunettes pour le chirurgien et l'équipe opératoire.
- Excision utilisant des micro-pinces pour enlever les touffes de papillomes en respectant les structures nobles des cordes vocales, ainsi :

2 patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale des touffes papillomateuses, exclusivement aux micro-instruments de microchirurgie laryngée au cours de la laryngoscopie directe en suspension sous microscope.

L'hémostase per-opératoire a fait appel à l'utilisation du coton stérile imbibé par du sérum adrénaliné.



Figure 14 : Le matériel d'exérèse des papillomes

[Service ORL-CHU-Hassan II-Fes]

2. Traitement médical :

2.1- Les antibiotiques :

L'utilisation des antibiotiques a été indiquée en cas d'infection respiratoire associée, le plus souvent à base d'amoxicilline-acide clavulanique à la dose de 80 mg/kg/jour chez l'enfant et 3g/jour chez l'adulte pendant une durée de 8 à 10 jours.

En cas d'allergie aux bêta-lactamines, on prescrit une antibiothérapie à base de macrolide à la dose de 20 mg/kg/jour chez l'enfant à partir de 3 ans pendant 3 jours, et à base de quinolone à la dose de 500mg/jour chez l'adulte pendant 8 à 10 jours.

2.2- Les corticoïdes :

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médical à base de corticothérapie à la dose de 1mg/kg/jr par voie systémique pendant 3 à 4 jours, avec humidification des voies aériennes par du sérum physiologique.

2.3- Traitement anti-reflux :

Un traitement anti-reflux à base d'inhibiteurs de la pompe à protons a été instauré à la dose de 20 mg/jour chez l'adulte et 0.3 à 3.5 mg/kg/jour chez l'enfant pendant une durée d'un à deux mois chez la majorité des patients.

3. La surveillance :

a. Le but :

- Eviter la récurrence.
- Vérifier la liberté des voies aériennes.
- Sevrage de la canule de trachéotomie.
- Dépistage d'une dégénérescence maligne.
- Lésion cicatricielle sur les cordes vocales et les bandes ventriculaires.

b. Les moyens :

- La clinique : les signes fonctionnels, la dyspnée et la dysphonie.
- La nasofibroskopie à la recherche des récurrences et des complications de la microchirurgie.

c. Le rythme de surveillance :

Tous les patients ont été surveillés au rythme suivant : J8 à J15 postopératoire, J30, chaque mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 6 mois, puis tous les 6 mois pendant une année et par la suite une fois/an.

V. L'étude anatomopathologique :

L'étude anatomopathologique a été faite de manière systématique chez tous nos patients après le traitement chirurgical pour confirmer le diagnostic de papillomatose laryngée.

Elle a été réalisée aussi systématiquement après chaque épluchage.

Histologiquement, les prélèvements réalisés ont montré une prolifération tumorale bénigne, disposée en papilles centrées par un axe conjonctivo-vasculaire.

Elles sont bordées par un épithélium malpighien acanthosique, régulier, sans désorganisation architecturale et surmonté par une hyperkératose parakératosique, comportant quelques koilocytes et centrées par un axe conjonctivo-vasculaire. Le chorion est le siège d'un infiltrat inflammatoire très dense comportant des éléments mononucléés et des polynucléaires neutrophiles. Cet aspect étant évocateur d'une papillomatose laryngée.

Aucun cas de dysplasie ou de dégénérescence maligne n'a été noté dans notre série.

VI. L'identification virale :

La recherche d'HPV a été réalisée seulement chez trois patients dont le résultat a confirmé la présence du virus, étant donné que la recherche d'HPV 6 et 11 qui sont les plus fréquents dans la papillomatose laryngée, n'a pas été possible.

Seuls les réactifs de type 16 et 18 ont été disponibles au laboratoire de l'hôpital.

VII. Evolution :

Le recul de suivi de nos patients varie entre 4 mois et 5 ans avec un recul moyen de 17 mois.

1. Guérison :

Nous avons déclaré "guéris", tous les patients dont l'aspect du larynx ne montre pas de lésions papillomateuses, avec une muqueuse intacte sur des contrôles nasofibroscopiques durant toute la durée du suivi.

5 patients peuvent être considérés guéris vu qu'ils n'ont pas présenté de récurrence pendant la période du suivi.

2. Les récurrences :

Le nombre de récurrences a été estimé à 3.5 en moyenne (2 à 20 récurrences dans les formes florides)

Le taux moyen de récurrence a été de 2 fois par an :

- 5 enfants avec plus de 3 récurrences par an.
- 5 patients ont présenté moins d'une récurrence par an après la première intervention, avec un recul moyen de 3 ans.

Le recours à une hospitalisation dans un service de réanimation a été nécessaire chez 7 patients, admis dans un tableau de détresse respiratoire, dont un seul sujet adulte (Agé de 74 ans).

3. Persistance des symptômes :

La dyspnée a été résolue chez tous nos patients après les séances de vaporisation au laser et d'épluchage des lésions.

Deux enfants ont gardé une dysphonie manifeste, ayant nécessité une prise en charge en phoniatry.

4.L'extension de la papillomatose laryngée :

L'envahissement trachéal a été noté chez 2 enfants :

- > Une fille avec une forme floride (Agée de 4 ans), et ayant des antécédents de trachéotomie et d'intubation prolongée en réanimation à plusieurs reprises.
- > Un enfant suivi pour papillomatose laryngée floride, et ayant des antécédents de détresse respiratoire et de trachéotomie.

L'extension pulmonaire de la papillomatose a été noté chez un enfant, ayant bénéficié d'un scanner cervico-thoracique qui a confirmé la localisation des papillomes au niveau pulmonaire, et qui a été adressé en pneumologie pour prise en charge, chez qui une fibroscopie bronchique a été réalisée à trois reprises objectivant une sténose sous glottique inflammatoire réduisant la lumière de moins de 50%, ayant bénéficié d'une dilatation par bronchoscopie rigide.

5.La dégénérescence maligne de la papillomatose laryngée :

Aucun cas de dysplasie ni de dégénérescence maligne de la papillomatose n'a été noté dans notre série.

Les patients de la série sont représentés dans le tableau ci-dessous (3)

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des différents cas étudiés dans notre travail.

Observation	Sexe	Age de début	Extension	Traitement	Nombre d'interv	trachéotomie	Type de Papillomatose
1	F	6 ans	Glotto-sous glottique	Laser	1	Non	–
2	F	10ans	Etendue à tout larynx	Laser	3	Non	Floride
3	F	10mois	Etendue à tout larynx	Laser	1	Non	–
4	M	3 ans	Etendue à tout larynx	Laser	5	Non	Floride
5	F	2 ans	Limitée à la glotte	Laser	2	Non	Floride
6	M	10ans	Etendue à tout larynx	Laser	4	Non	–
7	M	74ans	Glotto-sous glottique	Microchirurgie	3	Oui	Diffuse
8	F	3 ans	Glotto-sous glottique	Laser	2	Non	–
9	M	5 ans	Etendue à tout larynx	Laser	12	Oui	Floride
10	M	2 ans	Glotto-sous glottique	Laser	6	Non	Obstructive
11	F	2 ans	Sus glottique	Laser	6	Oui	Floride
12	M	2 ans	Limitée à la glotte	Laser	1	Non	–
13	M	6 ans	Sus glottique	Laser	1	Non	–
14	F	3 ans	Etendue à tout larynx	Laser	2	Non	Floride
15	F	4 ans	Trachéale + Pulmonaire	Laser	21	Oui	Floride
16	F	36ans	Limitée à la glotte	Microchirurgie	1	Non	–

DISCUSSION

I. INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE :

La papillomatose respiratoire récidivante est une pathologie rare qui suscite encore de nombreuses interrogations. La variété dans la terminologie employée crée une confusion et rend les classifications peu reproductibles. Leur origine virale démontrée rend difficile la mise au point de modèles d'études physiopathologiques. Leur prise en charge est rendue difficile par le caractère palliatif et iatrogène des thérapeutiques les plus accessibles que sont la microchirurgie laryngée et le laser. Les traitements à visée curative, résultats de recherches récentes, sont quant à eux peu répandus et encore peu appuyés.

Plusieurs auteurs ont tâché de mettre au point une classification pour homogénéiser les communications et éviter les confusions. Doyle et al [52] ont comparé les caractéristiques de patients répartis en quatre groupes : jeunes, adultes, formes agressives et non agressives.

Seule une distinction pertinente existait entre des formes agressives et non agressives. Traissac avait proposé, dans les années 1980, une classification calquée sur le TNM de cancérologie mais elle ne tient compte que de l'étendue locale et non de l'évolution.[52] Ces études ont montré qu'il est plus juste de distinguer les papillomatoses selon des critères d'agressivité que d'âge ou de nombre de papillomes.

II. EPIDEMIOLOGIE :

La papillomatose juvénile reste encore actuellement plus fréquente que la PRR adulte. L'incidence aux Etats-Unis est estimée à 4.3/100 000 habitants chez les enfants de moins de 14 ans, et à 1.8/100 000 habitants chez l'adulte [54]. Au Danemark, l'incidence annuelle de PRR juvénile est estimée à 0,4 / 100 000 habitants pour les enfants de moins de 20 ans et de 0,6 / 100 000 pour les enfants

de moins 14 ans [55]. Alors qu'elle est de 0.24/100 000 habitants avec une prévalence de 1.11/100 000, selon une base de données nationale canadienne qui a inclut des enfants traités pour PRR entre 1994 et 2007. [56]

Dans notre série, le nombre d'enfants était nettement supérieur au nombre d'adultes, ce qui concorde avec les données de la littérature. Les caractéristiques de nos patients concernant les moyennes d'âge se superposent à ceux de la littérature [7, 17, 57], tandis que la prédominance féminine constatée dans notre série s'y oppose.

III. TOPOGRAPHIE LESIONNELLE ET MECANISMES D'EXTENSION :

Le siège électif des papillomes est l'endolarynx. Les lésions débutent habituellement sur le plancher des ventricules ou sur les cordes vocales.

Au cours de l'évolution, les touffes de papillome peuvent s'étendre à tout le larynx, le dépasser et envahir l'hypopharynx et l'arbre trachéo-bronchique. Il se produit parfois des greffes de papillome sur les lèvres, au niveau du vestibule nasal, sur la face postérieure et le bord libre du voile du palais ou sur les piliers amygdaliens [35].

Dans notre série, les papillomes ont été localisés exclusivement au niveau du larynx dans 81.25% soit 13 cas. Trois patients ont eu une localisation extralaryngée : 2 enfants avec une extension trachéale et une fille au niveau de la paroi postérieure de l'oropharynx. Les localisations extralaryngées ne se voient que dans 7,7% des cas pour Kashima [58].

Les papillomes se localisent habituellement au niveau des zones de jonctions squamociliaires prédominantes au niveau du larynx et des zones de métaplasie, qui peuvent être induites par des traumatismes muqueux [52, 58]. La dissémination extralaryngée survient chez environ 30% des enfants et 16% des adultes pour Derkay [17]. Dans d'autres études plus récentes, seulement 5% des patients ont une atteinte

distale de la trachée, avec une participation plus rare du parenchyme pulmonaire (1% des cas) [59, 60].

Cette dissémination peut être favorisée par tout geste effectué sur la trachée, tels que la trachéotomie [61], l'intubation, la ventilation (ou les gestes endoscopiques) [47, 58].

Pour certains auteurs, le risque de dissémination des papillomes vers la trachée et les voies aériennes basses est de 80, 58 et 50% respectivement [62–64], alors que d'autres rapportent une incidence plus basse (4%–5%).

Enfin, un troisième groupe d'auteurs ne rapporte aucun cas d'extension papillomateuse après trachéotomie. Cette différence peut être expliquée essentiellement par la durée de trachéotomie. L'extension peut se produire très précocement (7 semaines après trachéotomie) [63].

Cole et al [65], constate un risque de dissémination plus important après un délai moyen de 14 semaines, surtout en présence de lésions sous-glottiques. Cette hypothèse pourrait être expliquée par les lésions muqueuses engendrées par la canule de trachéotomie, ce qui facilite l'envahissement et la multiplication du virus HPV au niveau de la muqueuse trachéale. En outre, la persistance de la canule de trachéotomie en place pendant une longue période augmente la chance de drainage des sécrétions laryngées riches d'HPV vers la trachée.

La propagation pulmonaire de la PRR est très rare. Les patients atteints de broncho-pneumopathie sont plus exposés à ce risque. La physiopathologie de cette extension n'est pas encore reconnue à l'heure actuelle, mais des hypothèses de mutation de l'HPV ont été évoquées [66].

Elle se manifeste d'abord par des pneumonies récurrentes avec une dilatation des bronches. Ces patients finissent par progresser vers une insuffisance pulmonaire provoquée par la destruction du parenchyme pulmonaire. Les lésions papillomateuses peuvent être identifiées sur la tomodensitométrie (TDM) comme

nodules périphériques non calcifiés, avec une cavitation centrale et des niveaux hydro-aériques. Dans notre série, on a noté la localisation de la papillomatose au niveau pulmonaire chez une seule fille (6.25%) diagnostiquée à la TDM cervico thoracique qui a objectivé la présence de nodules et de micronodules excavés.

Cette présentation généralement fatale est rare, représentant moins de 1 % des formes de la maladie [67]. Elle est généralement associée à une infection par l'HPV- 11 [47].

IV. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PAPILOMATOSE RESPIRATOIRE

RECIDIVANTE :

La papillomatose laryngée est une maladie bénigne, mais associée à une morbidité importante et un faible risque de mortalité. Elle est due à une infection par le virus HPV. Sa physiopathologie demeure encore énigmatique.

La littérature estime que 5% de la population générale porte l'ADN du HPV dans le larynx, alors qu'un faible pourcentage seulement développe la PRR. [8] Ainsi pourquoi certaines personnes infectées par l'HPV ne développent-elles pas une PRR ? Et pourquoi encore moins de sujets évoluent vers des formes sévères ? [8]. Existe-il une différence de réponse immunitaire vis-à-vis de l'infection par l'HPV, entre les patients atteints de PRR et les personnes infectées par ce virus mais n'ayant jamais développé une PRR ?

L'hypothèse est que la papillomatose laryngée est une maladie multi-génique qui polarise les réponses immunitaires innées et adaptatives pour tolérer l'infection à HPV 6 / 11 et prédispose certains individus à développer la maladie.

Des études ont montré que les protéines précoces de l'HPV, principalement le HPV E6, altèrent la réponse immunitaire innée et modifient l'immunité adaptative au phénotype TH2-like [68-71]. En outre, certains allèles HLA, ainsi que l'absence de récepteurs immunitaires innés spécifiques, peuvent également prédisposer un individu au développement de la PRR et contribuer à la gravité de la maladie [68, 69].

Il existe également des preuves que, parmi les sous-types à faible risque, HPV 11 est associé à une évolution clinique plus agressive que l'HPV 6, mais des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les différences entre ces protéines virales. [72]

Les HPV de type 6 et 11 sont les plus fréquents dans cette maladie. Au sud Est d'Asie comme en Hong Kong, Thailand, et la Chine, leur incidence varie de 60 à 100%. Les données d'autres régions sont similaires : 70 à 95% en Europe, et 73 à 88% aux USA. [73, 74].

Il est clair que les patients atteints d'une papillomatose respiratoire, ont initialement une réponse immunitaire manifeste par la production d'anticorps sériques anti-HPV mesurables [75]. Ceci confirme la reconnaissance immunitaire de ces virus par les patients atteints de PRR, et permet de réfuter l'hypothèse selon laquelle les virus HPV induisent une immunité subliminale, entraînant « une ignorance clonale », laquelle empêche une réponse immunitaire adaptée contre le virus.

Ces patients établissent très probablement une tolérance "de faible niveau" à la primo-infection HPV 6 ou 11 et répondent à de petites quantités de protéines d'HPV exprimées par les kératinocytes infectées par le virus. Et en fonction de leur prédisposition génétique, ces patients élaborent une réponse de tolérance à ces virus, plutôt que des réponses anti-HPV efficaces. La compréhension des mécanismes par lesquels, l'HPV surtout de types 6 et 11 orientent la réponse immunitaire vers la tolérance est aussi intéressante pour le développement de nouvelles thérapies, qui pourraient empêcher la récurrence de la maladie et/ou réduire sa gravité. [75]

Ainsi, plusieurs études moléculaires ont essayé de mettre en évidence les mécanismes immunitaires déclenchés après une infection par l'HPV, y compris le type 6 et 11. Tout d'abord, ces études ont montré que les immuno-phénotypes retrouvés dans le sang périphérique des patients atteints de papillomatose, sont présents en même quantité que chez les sujets témoins (cellules CD 4+, lymphocytes B, cellules tueuses naturelles NK ...) [75].

En plus, ces patients ont une réponse immunitaire normale aux autres agents pathogènes et leur réponse immunitaire à médiation cellulaire proliférative face aux mitogènes est normale. Ainsi, il a été suggéré que la réponse immunitaire locale contre l'HPV 6 et 11, qui est tolérante vis-à-vis ces virus, est une réponse spécifique de la muqueuse des voies aériennes. Cette muqueuse étant alors susceptible, ce type de réponse n'est pas commun aux autres sites muqueux, tel que l'endocol où l'HPV de type 16 et 18 sont les plus dominants.

Par conséquent, les défauts de contrôle immunitaire de l'infection par l'HPV 6 et 11 au niveau des voies aériennes ne sont pas susceptibles d'être transférés à d'autres sites muqueux. Ces constatations peuvent expliquer l'absence d'infection HPV sur plusieurs sites muqueux chez le même patient [75].

Pour répondre à la question soulevée ci-dessus, et pour mieux élucider les mécanismes exacts conduisant à l'expression de la maladie chez certains sujets et non pas chez d'autres, des études expérimentales ont été menées. En effet, on a découvert que l'infection par HPV 6 et 11 chez les patients présentant une papillomatose respiratoire induit un cycle inhibiteur des immunocytes.

Ce cycle est composé de certains sous-types de lymphocytes T, des macrophages et des cellules dendritiques. Il est responsable de la production de cytokines et de chémokines inhibitrices et régulatrices, lesquelles bloquent la réponse des cellules T Helper type I CD 4+ vis-à-vis du virus HPV. En plus, les protéines virales précoces E2 et E6 présentées sur les cellules présentatrices d'antigène (APCs), dans le cadre du système d'histocompatibilité HLA classe II, sont responsables de la stimulation des lymphocytes T (celles de mémoire, les T-Helper like 2 et les lymphocytes T régulateurs).

L'ensemble de ces cellules expriment, de façon exagérée, plusieurs facteurs tels que les interleukines (IL 4, IL 10) et les facteurs de croissance (TGF- β) [69, 71].

Ces derniers entraînent une activation des macrophages et des cellules dendritiques immatures, ce qui forme un cycle inhibiteur bloquant la fonction des lymphocytes spécifiques de l'éradication d'HPV. Ainsi, les kératinocytes infectés par l'HPV 6 et 11 ne seront pas éliminés et les papillomes seront exprimés cliniquement. Cette expression clinique se fait à une fréquence variable d'un sujet à l'autre, en fonction du gène HLA classe II et des récepteurs des cellules tueuses (KIR) [68].

V. MECANISMES MOLECULAIRES DE TRANSFORMATION MALIGNE DE

CERTAINES FORMES DE PAPILOMATOSE RESPIRATOIRE RECIDIVANTE :

Bien qu'il existe peu d'études portant sur la physiopathologie moléculaire des types d'HPV impliqués dans la PRR, il existe une richesse de données épidémiologiques et moléculaires sur les types d'HPV à risque élevé, mis en cause dans les cancers du col et un sous-ensemble des cancers de la tête et du cou [76].

Comme discuté précédemment (chapitre génome viral), les protéines E6 et E7 à haut risque, présentes dans les cellules tumorales, modifient les profils d'expression et les activités de nombreux gènes cellulaires et de protéines pour favoriser la prolifération cellulaire.

Il a été démontré qu'à la fois, les protéines E6 et E7 sont nécessaires pour une immortalisation efficace des kératinocytes humains. En plus de leur liaison à la famille des protéines de rétinoblastome (pRb, p107, p130) et la dégradation de ces dernières, les protéines E7 à haut risque sont capables de lier l'histone déacétylase (HDAC). Ensemble, ces activités permettent l'immortalisation cellulaire et aide à surmonter les signaux d'arrêt se reproduisant en cas de dommages d'ADN [77, 78].

L'expression de la protéine E7 est incriminée aussi dans la stabilisation et l'augmentation de la demi-vie de p53 [79]. En outre, la protéine E7 à haut risque est capable de bloquer les activités de certaines cytokines cytostatiques (TGF- β , TNF- α , IFN- α , IFN- γ ...etc). Quant à la protéine E6, elle agit aussi par différents mécanismes. Ces derniers ne sont pas limités à la seule dégradation de la protéine p53, mais aussi à l'inactivation des procédures d'apoptose.

La protéine E6 à haut risque peut se lier à la p300, qui bloque l'acétylation de p53 et inhibe sa capacité à transactivation de l'expression génique [80]. En plus, elle cible l'effecteur pro apoptotique, pour la dégradation protéolytique, inhibant ainsi la voie d'apoptose intrinsèque. La protéine E6 à haut risque est également capable

d'inhiber la voie d'apoptose extrinsèque. Il a été observé également que les cellules exprimant les protéines E6 à risque élevé présentent une capacité réduite de réparation de l'ADN endommagé [81].

Les protéines E6 et E7 d'HPV à faible risque, ne semblent pas exprimer la transformation des activités cellulaires comparativement à ceux de haut risque. Il est également bien connu que la capacité de favoriser la dégradation de la p53 est limitée aux HPV à risque élevé. En outre, les protéines E7 à faible risque se lient aux membres de la famille pRb avec une affinité inférieure à celles de haut risque et ne ciblent pas pRb pour la dégrader.

Malgré ces différences de fonctionnement, les protéines E6 et E7 de faible risque partagent une homologie significative avec les protéines à haut risque [82] et conservent un grand nombre de mêmes capacités, qui fournissent des mécanismes redondants pour la promotion de la prolifération cellulaire, la perturbation de l'apoptose, et le découplage de la différenciation cellulaire.

VI. MODES DE TRANSMISSION D'HPV :

A. Transmission sexuelle :

L'HPV est considéré comme l'infection sexuellement transmissible la plus commune aux Etats-Unis [83].

Cette infection a été graduellement augmentée dans la population féminine. On estime que la prévalence globale chez les femmes de 14 ans à 59 ans est de 26,8 %, alors que l'analyse de groupes d'âge plus jeunes retrouve une prévalence avoisinant 45 % chez les femmes entre 20 et 24 ans [84].

Dans cette tranche d'âge, il paraît que les types 16 et 18 sont plus fréquents (7.8%) par rapport aux types 6 et 11 (2.2%) selon une étude Cohorte américaine [85]. Ces chiffres augmentent également lorsque des facteurs tels que l'éducation, l'indice de pauvreté, et l'état matrimonial sont pris en considération.

Ainsi, la prévalence de l'HPV est encore plus élevée chez les personnes de bas niveau socio-économique, surtout si non mariées et n'ayant pas terminé leurs études scolaires [84]. Etant une maladie sexuellement transmissible, l'hypothèse de transmission verticale de la mère au nouveau né lors de l'accouchement a été fortement évoquée.

L'infection à HPV chez les enfants survient le plus souvent à la naissance, lors du passage dans la filière génitale des mères contaminées [1, 14, 20, 30, 46].

La présence de condylomes anogénitaux chez la mère pendant la grossesse est considérée comme un facteur de risque principal de la PRR juvénile [29].

La présence de lésions papillomateuses anogénitales chez la mère pendant la grossesse, et particulièrement lors de l'accouchement, augmente le risque de développement de papillomatose laryngée d'environ 231 fois par rapport à l'absence de telles lésions au moment de l'accouchement.

Environ 0,7% des nourrissons exposés à des verrues anogénitales maternelles développent la maladie [15, 30, 45].

Le risque supplémentaire d'infection se produit lorsque les mères primipares touchées avaient une durée d'accouchement prolongée, en particulier la durée après la rupture de la membrane amniotique. Un tel événement est estimé responsable davantage de risques parce que le nouveau-né passe plus de temps exposé au virus. La même étude a montré que le risque augmente de près du double si le travail dure plus de 10 heures [86].

La même étude a également suggéré que les infections à HPV nouvellement acquises, ont tendance à avoir un plus grand risque par rapport aux infections chroniques. Ces deux seuls facteurs expliquent pourquoi un bas niveau socio-économique (un groupe qui a une prévalence accrue d'HPV) et l'âge de la mère (infection par HPV récente et travail prolongé) sont des facteurs de risque importants dans la contamination du nouveau né par l'HPV.

Ceci suggère l'incrimination d'autres facteurs de risque, tels que l'immunité du patient, la durée d'exposition et la charge virale, les traumatismes locaux (intubation, reflux gastro-oesophagien) [23].

Une autre hypothèse discute la transmission de l'infection avant la naissance, comme en témoigne une étude récente montrant que près de 12% des nouveau-nés peuvent développer des infections à HPV par transmission transplacentaire [87].

L'hypothèse évoquant la transmission d'HPV au cours de l'accouchement par voie basse a soulevé la question de savoir si une césarienne peut fournir un certain degré de protection contre la transmission d'HPV. Une récente revue de la littérature (2010) a été entreprise pour répondre à cette question [88]. Les chercheurs ont montré qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative, des taux de

transmission d'HPV de mères infectées entre l'accouchement par voie basse ou par césarienne.

Sur les six études sélectionnées, trois [48, 89, 90] n'ont montré aucune différence, alors que trois autres [91–93] ont trouvé une diminution de la transmission de l'HPV avec la césarienne.

Tseng et collègues [92] n'a recruté dans sa série que les femmes avec un sac amniotique intact avant l'intervention chirurgicale, dans le groupe des femmes césarisées. Toutes les femmes avec rupture des membranes avant la césarienne ont été exclues pour éliminer le risque d'exposition du nouveau-né durant l'intervalle entre la rupture du sac amniotique et l'heure de la césarienne. Avec ces critères stricts pour le groupe des césarisées, les résultats ont montré encore une augmentation significative de la transmission de l'HPV dans les cas d'accouchement par voie vaginale par rapport à la voie haute.

Les conclusions de cette étude sont en corrélation avec d'autres travaux [93] montrant que la rupture des membranes même 2 heures avant l'accouchement, quelle que soit la voie, augmente le risque de transmission d'HPV.

Dans notre série, tous les enfants recrutés sont nés par voie basse, mais on ne sait pas si leurs mères avaient une infection génitale à l'HPV lors de l'accouchement. En plus ces enfants étaient tous des benjamins, donc la transmission lors d'accouchements ultérieurs n'a pu être étudiée.

La présente étude encouragera certainement l'élaboration d'autres séries plus larges et probablement multicentriques. Si une césarienne planifiée est une procédure de routine, elle porte néanmoins les risques de morbidité et de mortalité pour la mère [23].

Ainsi, d'autres études sont nécessaires pour déterminer le bénéfice d'une césarienne planifiée à une femme enceinte HPV-positif, mais c'est un sujet digne de

discussion entre une mère à risque et son médecin soignant. Les profils épidémiologiques, différents entre les papillomatoses de l'enfant et de l'adulte, suggèrent des modes de transmission également différents.

Kashima et al [94] ont montré que les adultes atteints de PRR avaient un plus grand nombre de partenaires sexuels et pratiquaient plus fréquemment des rapports orogénitaux. Cependant Clarke et al [95], sur une étude prospective et comparative ont montré que l'incidence croissante des papillomatoses de l'adulte ne s'expliquait pas par celle des rapports oro-génitaux.

B. contagiosité aérienne :

La contagiosité aérienne de ce virus n'a pas été démontrée et les papillomatoses respiratoires contrairement aux lésions génitales, ne sont pas reconnues comme contagieuses par les groupes d'information américains.

Cependant Hallmo [96] rapporte le cas d'une papillomatose laryngée chez un médecin ayant traité plusieurs condylomes ano-génitaux par laser. La présence d'ADN d'HPV a été mise en évidence dans le vaporisat obtenu lors du traitement laser de papillomes.

Abramson n'est pas parvenu à en détecter mais la méthodologie utilisée est critiquable [7]. Une étude Finlandaise récente [97] menée en 2012, s'est intéressée à détecter l'HPV par technique PCR, chez 3 chirurgiens et 9 infirmières participant à la prise en charge des papillomes par vaporisation au laser. Elle montre que le port de masques chirurgicaux, conçu pour filtrer les petites particules, ainsi que des gants et des lunettes de protection, semble protéger le personnel médical de l'acquisition de l'infection à HPV au cours du traitement des papillomes laryngés et les verrues génitales.

L'HPV peut contaminer la plupart des équipements de protection, mais le transfert de l'ADN d'HPV ou d'une infection virale au personnel médical est peu probable de se produire. Toutefois, l'élimination minutieuse des gants contaminés, d'instruments et d'autres équipements de protection utilisés pendant l'opération est indispensable pour prévenir la transmission de l'HPV [97].

Par conséquent, si l'infection par l'HPV s'explique chez l'enfant, elle reste inexpliquée chez l'adulte. Elle pourrait être acquise pendant l'adolescence ou l'âge adulte ou encore correspondre à une réactivation d'un virus présent depuis la naissance.

VII. QUAND ET COMMENT SE MANIFESTE UNE PAPILOMATOSE RESPIRATOIRE :

Malgré que l'infection par HPV survient avant ou au cours de l'accouchement, la papillomatose laryngée ne se déclare pas immédiatement. Deux formes cliniques sont décrites leurs aspects cliniques, leur évolutivité et leur sévérité [47].

Dans les formes juvéniles, La plupart des enfants sont diagnostiqués à l'âge de 3-4 ans [98], soit 1 an après le début des symptômes. La dysphonie est le premier symptôme, mais il passe souvent au second plan. Le diagnostic est rarement évoqué à ce stade.

D'autres symptômes, secondaires à l'atteinte des voies aériennes supérieures, peuvent inclure une dyspnée, une toux chronique, des infections des voies respiratoires supérieures récurrentes, une pneumonie, une détresse respiratoire aiguë, une dysphagie, et / ou un retard de croissance.

L'examen physique peut révéler une respiration sifflante, un stridor, une tachypnée et l'utilisation des muscles respiratoires accessoires lors de la respiration [1, 29]. Dans les cas graves, les patients développent une obstruction des voies respiratoires ainsi qu'une détresse respiratoire [1, 20, 30].

L'absence de spécificité des symptômes conduit à un retard diagnostique chez un grand nombre d'enfants, qui sont traités au début pour des maladies respiratoires basses (bronchite, asthme, croup) ou laryngées (reflux pharyngo-laryngé, allergie, nodules des cordes vocales ...). Le stridor, d'abord inspiratoire puis biphasique, lié à l'obstruction par les papillomes, est généralement le premier symptôme faisant suspecter une PRRJ. Ce qui explique que 75% des papillomatoses juvéniles sont diagnostiquées vers l'âge de 5 ans [24].

Chez l'adulte, la dysphonie est le premier signe. Elle est souvent précoce, en rapport avec la localisation préférentielle des papillomes au niveau du tiers antérieur des cordes vocales. La dyspnée est rarement observée quand le traitement a été instauré [47].

VIII. LES MOYENS DIAGNOSTIQUES DE LA PAPILLOMATOSE

LARYNGÉE :

La PRR est rarement diagnostiquée sur la base des résultats de la radiographie pulmonaire [30]. Chez les patients présentant une extension pulmonaire, les radiographies thoraciques peuvent révéler des nodules pulmonaires solides ou des cavités (Figure 15). Dans de rares cas, des lésions nodulaires sont observées dans la trachée et les bronches principales [1].



Figure 15 : Un garçon de 6 ans atteint de papillomatose laryngée. La radiographie thoracique de face montre de multiples lésions cavitaires nodulaires dispersées dans les poumons.[30]

Le scanner hélicoïdal est le moyen d'imagerie standard pour l'évaluation de l'extension de la PRR. Il a démontré une grande précision dans l'identification et la caractérisation des lésions trachéo bronchiques et pulmonaires [36].

Les résultats de la TDM des lésions trachéales et bronchiques peuvent suggérer le diagnostic de la PRR [1]. Les résultats tomographiques comprennent un rétrécissement focal ou diffus des voies respiratoires causé par les lésions

nodulaires, qui se produisent à la surface de la muqueuse et se projettent dans la lumière.

Les caractéristiques de l'atteinte pulmonaire à la TDM dans la PRR consistent en une ou plusieurs lésions nodulaires ou polypoïdes solides, multilobulées, bien définies, de tailles différentes, avec une distribution centrolobulaire, dispersées dans les poumons avec une tendance à la confluence.

Les nodules peuvent s'agrandir, devenant souvent des kystes remplis d'air, et peuvent former de grandes cavités avec des bordures internes irrégulières et des parois épaisses ou minces [1, 36] (Figure 16).

Les lésions sont plus nombreuses dans les régions basale et postérieure des poumons. Une surinfection des lésions cavitaires peut montrer des niveaux hydro aériques.

Les autres images au scanner liées à une obstruction des voies respiratoires et à des infections secondaires sont l'atélectasie, le piégeage de l'air et la bronchectasie. Une hypertrophie des ganglions lymphatiques et un épanchement pleural sont rarement observés, sauf en cas de dégénérescence maligne [1].

Un suivi régulier par scanner est recommandé en raison de la possibilité de dégénérescence maligne [36]. En cas de dégénérescence maligne, le scanner peut montrer un élargissement des lésions nodulaires du poumon (Figure 17), des bronches ou de la trachée, en association avec de nombreux ganglions lymphatiques élargis dans le médiastin et le cou.

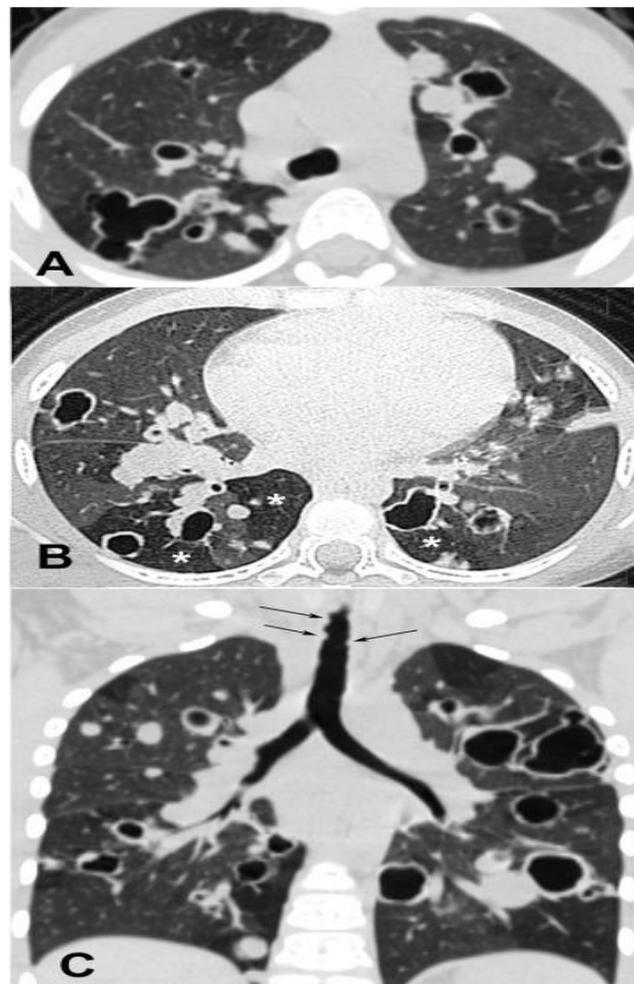


Figure 16 : Un garçon de 6 ans atteint de PRR. Les images en coupe axiale avec des fenêtres du poumon au niveau des régions supérieure (A) et moyenne (B), et une reconstruction coronale (C) montrent de petites lésions polypoïdes dans la trachée (flèches en C), associées à de multiples nodules bien définis disséminés dans les poumons, la plupart d'entre eux sont cavitaires à parois minces et épaisses, ainsi que de rares zones de piégeage de l'air (astérisques blancs en B).[36]

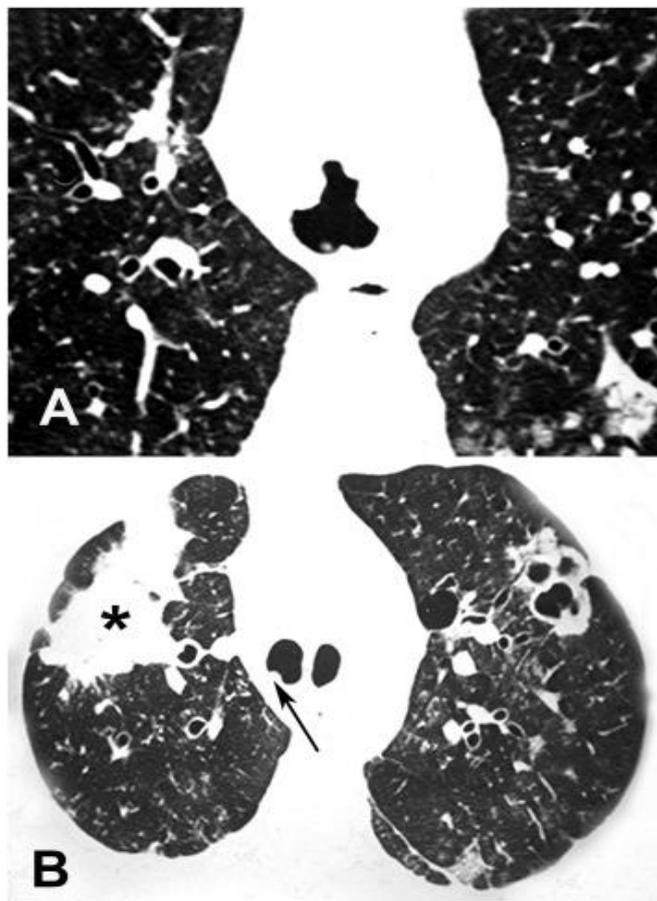


Figure 17 : Un patient de 18 ans atteint de PRR. A : une TDM en coupe axiale obtenue avec une fenêtre pulmonaire au niveau de la carène montre un rétrécissement des voies respiratoires causé par des lésions végétales nodulaires. B : TDM en coupe axiale obtenue avec une fenêtre au niveau des régions supérieures du poumon montre une masse solide mal définie avec des marges irrégulières dans le lobe supérieur droit (astérisque), correspondant à un carcinome à cellules squameuses. Notez également des lésions confluentes cavitaires dans le lobe supérieur gauche et un petit papillome dans la bronche principale droite (flèche).
[36]

La bronchoscopie virtuelle est une méthode alternative pour l'évaluation de l'arbre trachéo-bronchique au moyen d'un scanner. Il permet la visualisation des voies respiratoires sur des images en trois dimensions, après traitement à l'aide de protocoles d'imagerie spécifiques.

Cette méthode non invasive présente l'avantage d'éviter les complications possibles de la bronchoscopie conventionnelle, telles que la perforation, l'infection et l'hémorragie. De plus, la présence d'une sténose des voies respiratoires n'est pas un facteur limitant, car cette méthode permet de visualiser la trachée et les bronches au-delà de la région de la sténose [46].

Dans notre série, on a noté la présence d'une sténose sous glottique chez une seule fille, ayant bénéficié d'une dilatation par bronchoscopie.

L'imagerie par résonance magnétique peut montrer des lésions laryngées, trachéo-bronchiques et pulmonaires, mais son rôle dans le diagnostic de la papillomatose laryngée n'a pas été bien évalué, aucune étude prospective n'a été menée à ce jour [37].

Les lésions de PRR peuvent montrer une absorption sur la tomographie par émission de positrons / fluorodésoxyglucose / 18F-tomodensitométrie (18F-FDGPET / CT) en raison d'une prolifération cellulaire élevée.

Cependant, le 18F-FDGPET / CT ne semble pas être un moyen utile pour la détection précoce de la malignité dans les papillomatoses laryngées [99]. Une absorption hétérogène de 18F-FDG parmi les lésions de la PRR a été décrite, suggérant une variabilité significative du comportement métabolique sous-jacent des lésions [99].

Exploration endoscopique

L'examen au nasofibroscope montre des lésions d'aspect verruqueux ou papillomateux (Figures 18 et 19). Pour le diagnostic de cette lésion sessile et dont la couleur est celle de la muqueuse adjacente, l'examen au nasofibroscope est moins performant que la laryngoscopie directe par endoscopie rigide sous anesthésie générale.

Cet examen doit être réalisé avec de grandes précautions pour déceler les petites lésions cachées pouvant passer inaperçues et ne pas créer de traumatismes.

Le diagnostic de petits papillomes n'est pas toujours aisé, notamment lorsqu'ils se situent sur la face inférieure des cordes vocales. Par ailleurs, toute irritation muqueuse doit être évitée afin de ne pas induire des lésions de papillomatose iatrogène.

En effet les traumatismes de la muqueuse infectée par le virus HPV entraînent une métaplasie de celle-ci et un risque accru d'apparition de papillomes [58].

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 [11, 58].

Toutes les localisations respiratoires et digestives hautes sont possibles, mais le larynx est atteint dans 97,9% alors que les atteintes pulmonaires ne se voient que dans 2,5% des cas [58].

Les lésions papillomateuses apparaissent à des sites anatomiques qui sont tous des jonctions squamo-ciliaires. Les sites laryngés les plus fréquents sont la partie médiane de la surface laryngée de l'épiglotte, la margelle laryngée, le ventricule et la surface inférieure des cordes vocales [1].

Ceci implique que l'examen doit être particulièrement attentif au niveau de ces zones et que tout traumatisme de ces jonctions peut se traduire par une métaplasie et donc une apparition iatrogène de papillomes [35, 58].

La bronchoscopie est la méthode la plus fiable pour le diagnostic des lésions des voies respiratoires centrales, car elle permet la visualisation directe des lésions, l'évaluation de la coloration de la muqueuse trachéo-bronchique et la réalisation de biopsie pour le diagnostic histopathologique et le typage viral.

La bronchoscopie est également utile pour le choix de la technique thérapeutique. Les papillomes se présentent sous forme de lésions polypoïdes blanchâtres avec des surfaces propres et lisses, localisées dans le larynx, la trachée et / ou les bronches [1, 15, 42].

Le compte rendu anatomopathologique de ces lésions permet le diagnostic définitif de la papillomatose laryngée [1].

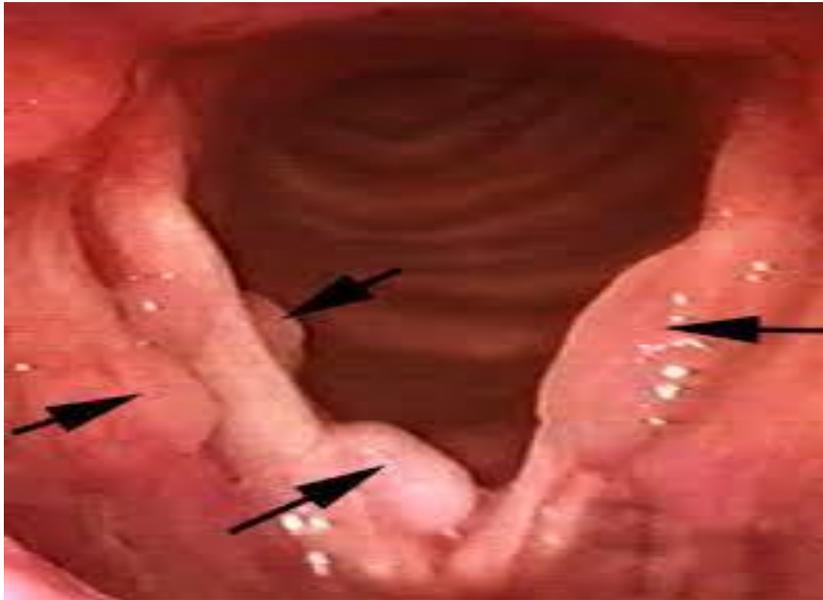


Figure 18 : Une localisation glotto-sous glottique de papillomatose laryngée [100]

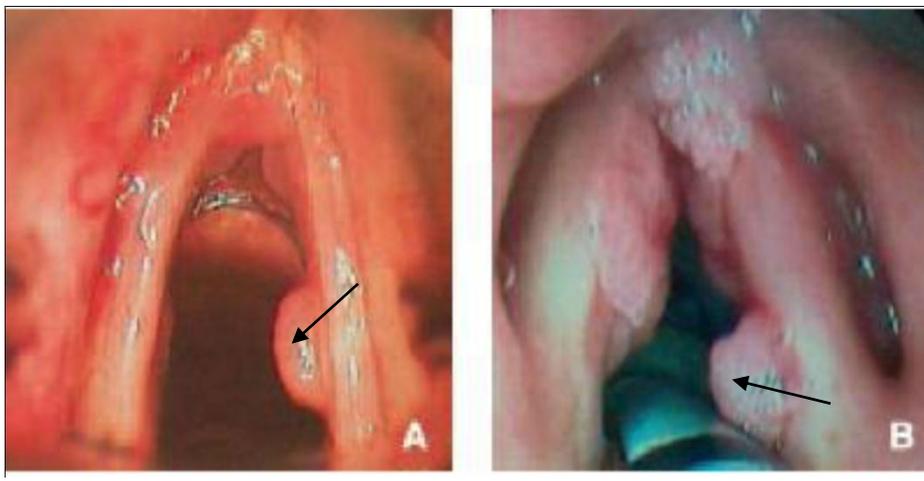


Figure 19 : Les aspects typiques de la papillomatose laryngée du plan glottique

[100]

IX. QUAND SUSPECTER UNE FORME SEVERE DE LA MALADIE :

La définition de l'agressivité de la PRR est essentiellement clinique. Elle est liée typiquement à la fréquence des chirurgies nécessaires pour maintenir les voies aériennes libres, à l'étendue des lésions et le recours à la trachéotomie. (Figure 20)

La fréquence des chirurgies est un critère subjectif, dépendant de l'appréciation du chirurgien. D'ailleurs l'exérèse fréquente de petits papillomes n'est pas plus grave que l'exérèse moins rapprochée de lésions étendues et plus volumineuses [47]. La fréquence ne concerne pas seulement les interventions de désobstruction des voies aériennes, mais également celles préservant une voix satisfaisante.

Pour Doyle et al [52], une forme est dite agressive si elle nécessite plus de 10 interventions au total, plus de 3 interventions par an. Certains auteurs ont décrit un score permettant d'évaluer la sévérité de la maladie. En effet, au cours de chaque intervention, plusieurs critères sont précisés : le nombre de sites atteints, la surface anatomique et le degré d'obstruction de la lumière.

Le score est divisé par le nombre de jours qui s'étaient écoulés depuis l'opération précédente, pour obtenir un taux de croissance qui mesure ainsi la sévérité de la maladie. Le taux de croissance moyen à partir de plusieurs interventions chirurgicales est utilisé pour définir le score global de gravité pour un patient donné.

Un score global de gravité $\geq 0,06$ ou la présence d'extension à la trachée, définit une forme grave de la maladie. Par contre, une maladie légère à modérée correspond à un score global de gravité $<0,06$ ou l'absence d'extension vers la trachée [101]. Ce système de notation a été utilisé dans toutes les études cliniques du « Long Island Jewish Medical Center », puis a été développé en utilisant une grande cohorte de patients ($n > 150$), dans le but d'améliorer la fiabilité de ce score [101].

Cette agressivité paraît plus fréquente dans les formes juvéniles qu'adultes, sauf dans certains cas. Cependant, au sein même d'une population de papillomatose chez l'enfant, il existe une certaine corrélation entre l'âge de survenue et le pronostic [17].

L'apparition des papillomes avant l'âge de 6 mois est de mauvais pronostic [23]. Les papillomatoses débutées avant l'âge de 3 ans ont 3,6 fois plus de risque de nécessiter quatre interventions ou plus par an et deux fois plus de risque d'avoir plusieurs sites anatomiques atteints [98].

Dans notre série, le nombre d'interventions chirurgicales chez les enfants a été de 4,5 en moyenne, avec des extrêmes entre 1 et 21 interventions. Néanmoins, si la distinction entre formes agressives et moins agressives se base sur le nombre total d'interventions, aucune différence significative n'est notée entre les enfants (17%) et les adultes (19%) [102].

Les formes agressives sont plus fréquentes en cas de co-infection par l'HSV ou l'EBV qui pourraient ainsi constituer des facteurs prédictifs. Le type d'HPV est aussi incriminé dans la détermination des formes sévères. L'HPV 11 serait associé à des formes plus agressives et dont le besoin d'interventions chirurgicales serait élevé, avec une extension plus fréquente vers la trachée et les bronches que dans le type 6 [47, 59].

Comparativement au sous-type 6 du HPV, l'infection par le HPV 11 semble être associée à un risque plus élevé d'avoir recours à une trachéotomie [31]. Lorsque la trachéotomie est inévitable, la décannulation doit être effectuée dès que la voie respiratoire est considérée comme stable et que la maladie est contrôlée, car elle fournit un site surajouté pour la colonisation virale rapide et l'extension distale de la maladie [14].

Les types HPV 16 et 18 sont associés à un risque de dégénérescence plus important [47]. Le besoin de trachéotomie constitue un autre facteur très important

dans l'évaluation de gravité. Elle témoigne du degré d'obstruction laryngée. Sa fréquence a diminué actuellement, grâce au développement des moyens d'exérèse chirurgicale et des traitements adjuvants, tel que le cidofovir. Dans les autres cas, la trachéotomie reste encore nécessaire chez le jeune enfant dans les formes agressives et/ou étendues aux trois étages du larynx et à la trachée.

Le Reflux gastro-œsophagien (RGO) : l'évolution clinique de patients suggère un lien entre la présence d'un RGO et la gravité de la PRR. L'inflammation induite par l'exposition à l'acide gastrique peut favoriser l'expression de l'HPV. Un diagnostic et un traitement du RGO doivent être considérés chez tous les patients dont l'infection est difficile à contrôler [56].

Chez l'adulte, la sévérité de la PRR est qualifiée différemment, il n'existe pas de définition exacte ou de consensus. Elle est liée avant tout à l'altération fonctionnelle de la voix et ses conséquences sur la communication et l'intégration sociale ainsi que l'aptitude à poursuivre le métier.

La dysphonie récurrente et séquellaire aux traitements désobstructifs est généralement mal vécue. Elle est considérée comme handicapante dans la vie personnelle, sociale et professionnelle [30].

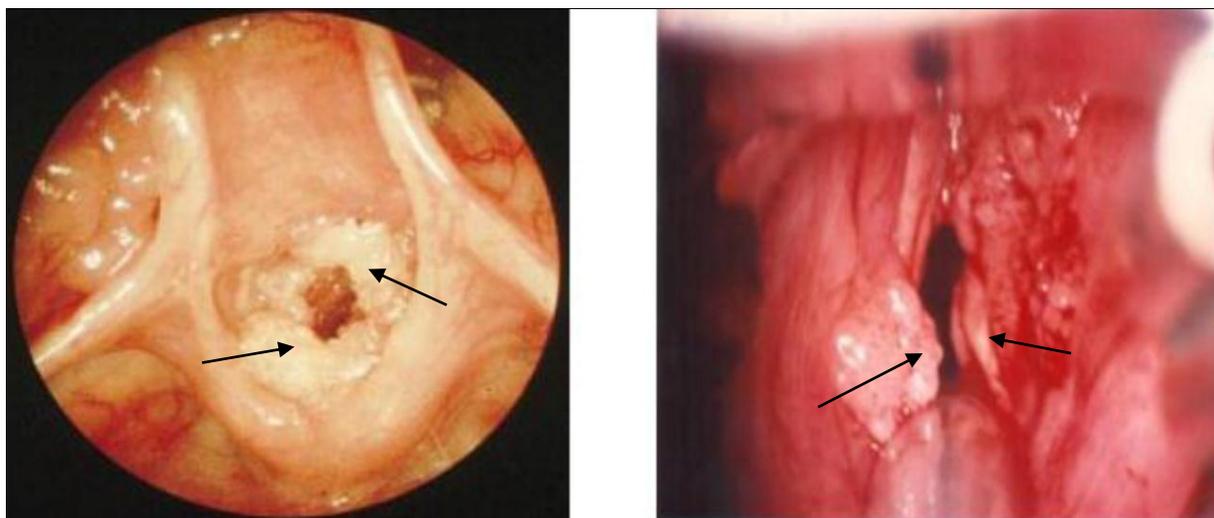


Figure 20 : Formes agressives de la papillomatose laryngée [47]

X. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Le diagnostic différentiel de la papillomatose laryngée inclut des maladies des voies aériennes centrales focales et diffuses. [42] L'atteinte focale se manifeste principalement dans les tumeurs trachéales, les lésions d'origine traumatique, la sténose post-intubation, certaines maladies infectieuses et diverses maladies systémiques pouvant toucher les voies respiratoires et conduire à une sténose focale [42].

Une atteinte diffuse survient dans de multiples pathologies, notamment la granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener), l'amylose, la trachéobronchopathie ostéochondroplastique, la polychondrite récidivante, la trachéobronchomégalie, la tuberculose et d'autres affections granulomateuses, la neurofibromatose et la sarcoïdose.

La bronchoscopie reste l'examen principal pour le bilan diagnostique de ces entités pathologiques. Néanmoins, en cas de suspicion clinique et/ou radiologique d'anomalie trachéo-bronchique, une évaluation plus précise par TDM est d'une grande importance [1].

L'aspect et le siège des lésions, la présence et la localisation des calcifications et l'association avec des anomalies du parenchyme pulmonaire, ainsi qu'une corrélation avec les données cliniques, peuvent suggérer un diagnostic spécifique et aider à la planification d'une bronchoscopie ou d'une intervention thérapeutique [36].

Ainsi, les signes cliniques d'atteinte des voies aériennes centrales, associés aux résultats de la bronchoscopie ou du scanner notamment la découverte d'un épaississement de la paroi trachéale ou bronchique avec rétrécissement de la lumière, ainsi que de lésions nodulaires ou polypoïdes non calcifiées, suggèrent fortement une PRR.

La présence d'une extension distale avec des nodules parenchymateux, généralement cavitaires, rend le diagnostic de PRR encore plus probable. En fin de compte, les résultats anatomopathologiques confirment le diagnostic [14, 42].

XI. ACTUALITES THERAPEUTIQUES ET CONDUITE A TENIR

DEVANT UNE PRR :

L'évolution naturelle de la papillomatose respiratoire est variable. Alors que certains patients voient leur état régresser spontanément, d'autres nécessitent plusieurs procédures thérapeutiques pendant des décennies. Les récurrences agressives sont de mauvais pronostic et sont plus fréquentes chez l'enfant. Ainsi, la prise en charge de ces papillomatoses constitue un véritable défi en pratique du chirurgien ORL.

A. Buts du traitement :

Bien que la chirurgie soit le traitement de choix, elle ne permet cependant pas de prévenir les récurrences de la maladie.

Le but d'une bonne prise en charge consiste à :

- Supprimer complètement les papillomes afin de libérer les voies aériennes par la chirurgie.
- Préserver les tissus non impliqués et éviter les cicatrices.
- Maintenir l'équilibre entre désobstruction des voies aériennes et préservation de la fonction phonatoire.
- Eviter au maximum le recours à la trachéotomie ou aux intubations répétées.

B. Moyens thérapeutiques :

Les techniques d'exérèse les plus utilisées et suscitant le plus de mises au point actuellement sont la chirurgie au microdébrideur, et les différents types de laser (CO₂, potassium titanyl phosphate KTP et laser à colorant) [24].

1. Traitement chirurgical :

1-1. L'anesthésie :

La gestion chirurgicale des papillomes constitue donc un défi pour les deux intervenants, chirurgien et réanimateur-anesthésiste, qui sont amenés à travailler dans un champ opératoire commun et étroit, pour offrir les conditions optimales de chirurgie et assurer la ventilation et l'oxygénation adéquate.

L'anesthésie générale est donc difficile dans ce contexte, d'autant plus chez les patients avec détresse respiratoire et dans la population pédiatrique. Cette difficulté est due au stress vécu par le patient et l'équipe soignante, la mauvaise tolérance à l'anoxie, la présence de cicatrices rétractiles dans les voies aériennes, et les sténoses laryngées secondaires à des interventions multiples.

En plus de ces facteurs, la plupart des enfants souffrent de différents degrés d'hypertrophie amygdalienne, ce qui augmente la difficulté de maintenir les voies respiratoires ouvertes.

Pour dépasser ces difficultés et réussir la gestion de cette anesthésie, des auteurs ont établi certains principes à respecter :

- Assurer une ventilation efficace,
- Maintenir une respiration spontanée,
- Maintenir une profondeur d'anesthésie appropriée pour réduire les réflexes laryngés ainsi que les réactions cardio-vasculaires, et assurer un réveil rapide des patients.

- Eviter tous les facteurs pouvant aggraver l'obstruction laryngée et les difficultés respiratoires,
- Enfin prévenir toutes les complications possibles.

La stratégie d'anesthésie péri-opératoire adoptée doit être ainsi bien étudiée. Elle débute par une préparation préopératoire adéquate (Mise en condition, bilan préopératoire) et se termine par une extubation sans complications. Le point clé lors de la préparation préopératoire est de faire une évaluation précoce et rapide de la gravité de l'obstruction des voies respiratoires [123].

En ce qui concerne la prémédication, il est avantageux d'utiliser des doses modérées de certains sédatifs. Cependant, leur effet dépressif sur les voies respiratoires peut contre indiquer leur utilisation dans les cas d'obstruction importante des voies aériennes.

Chez les nouveau-nés et les nourrissons, l'induction par voie inhalée est préférée, en raison de l'accès relativement difficile des voies aériennes en cas d'apnée. Chez un enfant plus âgé ou peu coopératif, l'induction intraveineuse peut être plus appropriée en raison de la forte résistance à une induction au masque.

Habituellement le midazolam avec de petites doses de Propofol et de Sufentanyl (0.1-0.2 µg/ kg) sont choisis. Les curares ne sont pas conseillés car ils interrompent la respiration et nécessitent une intubation oro ou naso-trachéale.

Certains auteurs préfèrent maintenir le patient sous sédation durant le geste chirurgical, sans avoir besoin d'intubation trachéale. Mais, lorsque l'intubation est inévitable, il est judicieux de l'utiliser dès que possible et de choisir la plus petite sonde trachéale.

La manœuvre d'intubation doit être prudente afin d'éviter le déplacement du tissu tumoral, ce qui peut obstruer le tube et provoquer une obstruction complète des voies respiratoires.

Le ballonnet de la sonde doit être gonflé immédiatement par le sérum physiologique après l'intubation, afin de protéger les voies aériennes contre le sang ou les éventuels fragments de tissu tumoral [123].

Au cours du geste chirurgical, le mode de ventilation peut être modifié, passant ainsi d'une ventilation mécanique à une ventilation spontanée ou à une technique d'apnée. Ceci pour améliorer l'accès chirurgical à la tumeur, surtout au niveau de l'hypopharynx ou de la lumière trachéale.

La respiration spontanée sous anesthésie peut prolonger la durée de l'intervention et minimiser les intubations répétées. Le mode d'apnée peut être initié uniquement si nécessaire. Son inconvénient est que les enfants ne peuvent tolérer l'apnée qu'environ 3 min. [147]

Une autre technique de ventilation peut être utilisée, la Jet ventilation sous glottique [122], mais qui possède un grand potentiel de traumatisme pour les voies respiratoires. Après l'opération, le sang et les sécrétions du larynx doivent être complètement aspirés pour éviter leur passage dans les voies respiratoires distales.

Des traitements pour prévenir l'infection et l'œdème laryngé sont également nécessaires à ce stade. Grobbelaar et al. [124] ont rapporté trois cas d'hypertension artérielle pulmonaire due à une obstruction des voies respiratoires supérieures, causée par une papillomatose laryngée. L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) peut contribuer à importante morbidité préopératoire et postopératoire.

Bien que rare, le diagnostic et le traitement de cette complication est indispensable chez cette population. Il existe deux mécanismes qui peuvent conduire à l'hypertension artérielle pulmonaire. Le premier résulte de l'hypoxémie et l'hypercapnie associée à l'obstruction des voies aériennes supérieures.

Le second est du à l'activité sympathique accrue associée à l'hypoxémie et l'hypercapnie. L'échocardiographie, demandée systématiquement par certains auteurs, dans le bilan pré-opératoire, permet de confirmer le diagnostic.

1-2. L'exérèse des lésions :

Différents types de lasers et d'instruments froids peuvent être utilisés. Utilisés séparément ou en combinaison, les instruments froids et les lasers peuvent offrir d'excellents résultats chirurgicaux. En comparaison aux lasers, une augmentation du taux de complications et une baisse de la qualité de la voix ont été rapportées pour les instruments froids, mais ces différences peuvent fortement dépendre des compétences techniques des chirurgiens.

Plusieurs variétés de lasers ont été utilisées, y compris le laser CO₂, le laser KTP (potassium phosphate de titanyle), et le laser à colorant pulsé.

La chirurgie au laser offre plusieurs avantages et inconvénients dans l'élimination des papillomes laryngés. Les lasers ont de meilleures propriétés hémostatiques et des distances de travail plus longues que les instruments froids [114].

Cependant, les procédures laser nécessitent plus de personnels pour assurer l'efficacité et la sécurité et engendrent des coûts d'installation et de maintenance plus élevés. [114]

a) Laser CO2 :

Au début des années 1970, l'avènement de la technologie laser a donné naissance à une nouvelle approche chirurgicale capable d'offrir les avantages suivants : un meilleur contrôle de saignement, une plus grande précision, et des périodes de rémission plus longues. Ainsi, cette approche a été choisie comme le traitement de première ligne pour la PRR [115].

Dans le laser CO2, l'émission laser se fait dans un mélange gazeux à partir des molécules du gaz.

La longueur d'onde émise est de 10 600 nm (c'est-à-dire dans l'infrarouge et le faisceau est invisible), cette longueur d'onde est responsable du fait que le laser CO2 est absorbé par l'eau et par le verre.

L'évolution technologique dans ce domaine a permis d'obtenir des tailles de spot minimales, de 0,25 mm pour une focale de 400 mm et 0,16 pour une focale de 250 mm. Jusque 1988 les tailles de spots n'étaient cependant pas inférieures à 0,8mm.

Il peut être utilisé sur un mode de tir continu ou pulsé avec des tirs toutes les 0,01 à 0,1 secondes. Le mode pulsé évite une brûlure soutenue des tissus sous-jacents.

La puissance utilisée s'exprime en Watts. Plus celle-ci est élevée, plus l'énergie, et donc la brûlure, est importante. Il semble que de faibles puissances de 1 à 3 Watts suffisent pour traiter efficacement la plupart des lésions bénignes du larynx. [65]

Les effets du laser sont toujours des effets thermiques correspondant à la transformation de l'énergie laser en chaleur à l'intérieur même des tissus, ces effets peuvent être bénéfiques lorsqu'on cherche à coaguler des petits vaisseaux (jusqu'à 0,5 mm environ) mais, ils peuvent également être nuisibles, car la coagulation des

protéines des tissus de la lamina propria est susceptible de modifier les caractéristiques vibratoires de la muqueuse, et d'entraîner une cicatrice rigide.

Aux environs de 100 °C, les cellules explosent du fait de la vaporisation de l'eau intra- et péri-cellulaire, cet effet destructeur peut correspondre à un effet de coupe si le faisceau est suffisamment fin.

Au point d'impact du laser, les cellules explosent et il existe un cratère de destruction dont la dimension dépend des caractéristiques physiques du laser utilisé (puissance, temps d'émission), et surtout de la taille du faisceau. Autour de ce cratère, on peut trouver une étroite bande de tissu nécrosé, carbonisé dont l'épaisseur ne dépend pas de la puissance utilisée mais du type de laser, c'est-à-dire du type d'interaction avec la matière, avec le laser CO₂, cette bande a une épaisseur de 50 µm environ.

Tout autour de cette bande, s'étend une zone plus ou moins large correspondant aux effets thermiques latéraux du laser, c'est-à-dire à une zone dans laquelle les protéines ont été coagulées.

Cette procédure est plus susceptible de produire une sténose du larynx, des cicatrices graves, des blessures distales avec fistules trachéo-œsophagiennes et un coût élevé du traitement par rapport à la chirurgie au microdébrideur [7].

Une étude rétrospective portant sur les complications de la chirurgie au laser CO₂ a constaté que 10 des 17 sujets traités par ce moyen avaient des cicatrices laryngées. D'autres auteurs ont rapporté récemment des taux de complications respectivement de 61 % et 36 % avec la chirurgie au laser [117].

Cependant, la chirurgie au laser paraît avoir moins de risque que la chirurgie classique. En 2007, Preuss et col. [118] ont signalé des taux de complications de 6% avec le laser contre 20% lors de l'utilisation de l'approche classique.

Mécaniquement, il est important que l'énergie laser répétée ne soit pas délivrée au même endroit, car cela pourrait entraîner une lésion tissulaire profonde. Pour cette raison, il est recommandé d'utiliser l'impulsion la plus courte possible et la puissance la plus faible possible pour accomplir efficacement la procédure.

Il faut déterminer si la chirurgie au laser est la meilleure technique qui doit être basée sur l'expérience et les compétences du chirurgien, la localisation de la lésion et l'anatomie du patient.

Dans notre série, 14 patients ont bénéficié d'un traitement au laser CO2 seul ou couplé à la microchirurgie. (Figure 21)

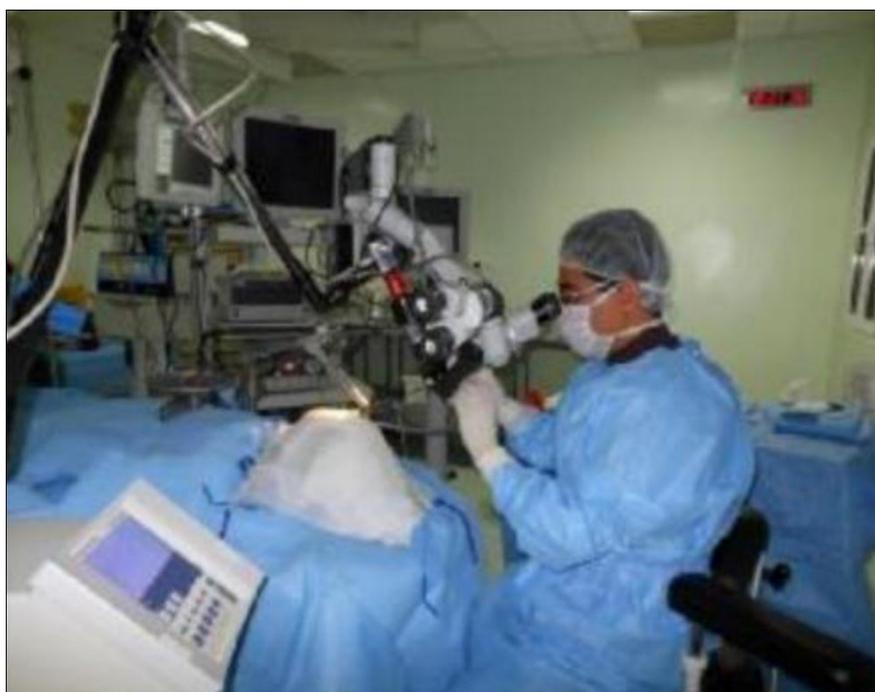


Figure 21 : Vaporisation au laser CO2 en peropératoire

[Service ORL-CHU-Hassan II-Fes]

b) Chirurgie au microdébrideur :

La chirurgie au microdébrideur a conquis un grand nombre d'adeptes et a commencé à remplacer progressivement la chirurgie au laser CO₂ [102]. La raison de cette tendance est la capacité du microdébrideur à aspirer le tissu affecté de manière sélective, ce qui permet souvent un débridement plus précis, des dommages limités aux tissus sous-jacents, et une plus grande conservation de l'épithélium normal.

Ces avantages ont permis d'avoir un faible risque de complications, une meilleure qualité de la voix par rapport au laser CO₂, en plus d'un temps court de chirurgie et un coût moins élevé. [118]

En effet, les microdébrideurs sont souvent utilisés en combinaison avec des lasers. Les microdébrideurs retirant d'abord la grande partie du papillome, puis les lasers fournissent une action hémostatique et plus précise pour le traitement de la maladie.

c) Lasers photoangiolytiques :

Avec les développements des lasers photoangiolytiques récents, les patients atteints de maladies épithéliales de larynx, notamment de PRR peuvent être traités en ambulatoire, par un laryngoscope souple sans le besoin de sédation. Le laser 585-nm à colorant pulsé (PDL) a été décrit pour la première fois en 1998 comme une nouvelle modalité pour le traitement de la PRR.

Le laser 532-nm phosphate de titanyle de potassium (KTP) a récemment émergé dans le traitement de cette pathologie.

Les lasers photoangiolytiques ciblent précisément l'hémoglobine dans la microcirculation du tissu papillomateux hautement vascularisé et peuvent avoir de meilleurs effets hémostatiques que le laser CO₂. [119]

Les lasers photoangiolytiques permettent l'ablation sélective de la microvascularisation du papillome, avec des lésions thermiques limitées aux tissus environnants grâce à leur absorption sélective par l'oxyhémoglobine. L'avantage majeur de ce laser est la préservation de l'épithélium avec des cicatrices moindres de la lamina propria superficielle, et donc un risque réduit de fibrose tissulaire et de brides qui sont plus fréquentes avec le laser CO2 conventionnel. [123]

L'utilisation de PDL 585 nm pour traiter les papillomes laryngés sous anesthésie générale a été décrite pour la première fois par McMillan et al. [120] En 2004, Zeitels et coll. [121] ont démontré que traitement de PRR par le laser PDL 585 nm en ambulatoire sans sédation était une modalité de traitement précieuse. Le même groupe a ensuite introduit en 2006 le traitement au laser KTP 532 nm dans le cadre de ses activités ambulatoires.

Le laser KTP 532 nm a une largeur d'impulsion plus importante que le PDL 585 nm, et sa longueur d'onde est mieux absorbée par l'oxyhémoglobine. Par conséquent, il est supposé causer moins de dommage thermique avec une meilleure coagulation vasculaire.

Les deux principaux avantages de la thérapie au laser photoangiolytique sont : la capacité de traiter les lésions papillomateuses de la commissure antérieure sans causer de bride et la possibilité de réalisation en salle de consultation, en évitant les risques associés à la laryngoscopie directe et l'anesthésie générale [120].

Kuet et al [122] ont étudié l'efficacité de la chirurgie photoangiolytique à la fois du KTP et du PDL dans le traitement de la papillomatose laryngée dans une série de cas rétrospectifs comprenant 68 cas traités par le laser KTP et 13 cas par le laser PDL, et ont constaté qu'ils amélioraient de manière significative la qualité de vie liée à la voix, avec la nécessité d'une intervention chirurgicale sous anesthésie générale à un intervalle de suivi de 18 mois.

Un autre avantage d'ordre économique, c'est qu'il permet à l'état d'économiser 5000 dollars par personne [121]. L'efficacité de ces types de laser [67] a encore besoin d'être confirmée par des études, utilisant des échelles reconnues et validées.

Néanmoins, indépendamment de la technique ou les instruments utilisés, le virus reste latent même après une résection délicate. Ce qui conduit à une récurrence de la maladie, laquelle justifie des interventions chirurgicales répétées, sous anesthésie générale. D'où l'importance d'une étroite collaboration entre le laryngologiste et le réanimateur anesthésiste.

1-3. Place de la trachéotomie :

La place de la trachéotomie dans la prise en charge des papillomatoses respiratoires est controversée. Actuellement, elle est moins nécessaire comme geste de sauvetage, grâce à la facilité d'accès aux soins, l'évaluation préopératoire des voies aériennes, la bonne gestion peropératoire et la prévention des complications postopératoires.

La faible incidence de trachéotomie (0-5%) dans certaines séries [125] contraste avec d'autres qui rapportent une incidence de 14 à 61% surtout dans les pays en voie de développement [63].

Plusieurs auteurs ont observé que la trachéotomie a été principalement réalisée chez les patients ayant une PRR avec évolution clinique plus sévère, en particulier les enfants ayant des récurrences fréquentes et agressives.

Le taux élevé des trachéotomies pratiquées est dû essentiellement à un délai tardif de consultation ou à une erreur de diagnostic dans les stades débutants. Les premiers symptômes, comme la dysphonie, sont souvent confondus avec une infection des voies respiratoires supérieures ou un asthme et sont traités comme tels [63].

La tendance à éviter la trachéotomie, dans les papillomatoses respiratoires récidivantes est en rapport avec les complications qu'elle engendre. En plus des complications usuelles de la trachéotomie (emphysème sous cutané, pneumomédiastin, infection, fistule, sténose trachéale, perturbation du développement trachéal chez l'enfant), elle présente des risques propres à la papillomatose respiratoire.

La trachéotomie est capable de masquer les signes d'obstruction respiratoire provoqués par la croissance tumorale et favoriser l'extension papillomateuse vers les voies respiratoires basses.

Comme décrit précédemment, les papillomes laryngés proviennent généralement des zones de jonction entre l'épithélium cilié et l'épithélium squameux. Le site d'incision de trachéotomie peut provoquer la formation d'une zone de jonction et favoriser ainsi la croissance des papillomes autour de la stomie et dans la trachée [57].

2. Traitement adjuvant:

La chirurgie est la principale modalité de traitement de la PRR; Cependant, environ 20% des patients atteints nécessitent un traitement adjuvant, car la chirurgie ne permet pas à elle seule de maîtriser la maladie [125].

Une enquête a montré que les chirurgiens envisagent généralement un traitement adjuvant chez les patients opérés plus de 3 à 4 fois par an, mais que les indications réelles ne sont pas bien définies. Par exemple, chez les jeunes professionnels aux exigences vocales élevées, le traitement adjuvant peut être utilisé plus tôt [102].

Actuellement, le traitement adjuvant gagne plus de place dans la gestion médicale de la PRR.

Son but est de :

- Réduire la fréquence des récurrences, et leurs complications.
- Diminuer l'impact sur la qualité de vie des patients.
- Intérêt majeur : réduire voire annuler le besoin à une chirurgie ultérieure.

Entre 12,6% et 47,6% des enfants atteints de PRR ont reçu un traitement adjuvant, [84, 85], tel que recommandé dans les cas de maladie agressive avec récurrence fréquente des papillomes ou participation distale des voies respiratoires [54].

Les adjuvants actuels exercent diverses activités, notamment l'immunomodulation, la perturbation de la réplication d'HPV, le contrôle de l'inflammation et la prévention de l'angiogenèse; cependant, en raison de la nature incurable de la papillomatose laryngée, ces traitements ne peuvent être considérés que comme adjuvants à la chirurgie.

Plusieurs molécules ont été utilisées avec des mécanismes d'action différents.

a) L'interféron-alpha :

La thérapie à l'interféron-alpha (IFN) est l'un des premiers traitements adjuvants systémiques utilisés dans la gestion de la PRR. Une meilleure réponse à l'IFN- α a été constatée chez les patients atteints de HPV- 6 par rapport à l'HPV- 11 [109].

Les interférons sont des protéines libérées par les leucocytes en réponse à divers stimuli, notamment l'infection virale, pour réguler la production d'antigène et activer les cellules immunitaires.

Bien qu'il soit encore utilisé aujourd'hui, l'interféron-alpha n'est plus aussi populaire qu'avant. À ses débuts, le médicament semblait donner de bons résultats, en particulier au cours des premiers mois d'utilisation, mais les patients ont connu par la suite de multiples effets secondaires, ce qui a réduit considérablement son utilisation.

Les effets secondaires du traitement par l'IFN comprennent les troubles neurologiques, les troubles mentaux, la thrombocytopénie, la leucopénie, la chute des cheveux et la fièvre [126].

Un groupe a rapporté que 117 patients sur 160 (73,1%) traités avec un adjuvant IFN-alpha-2b avaient une réponse complète ou partielle mesurée par l'étendue de la récurrence [126]. Inversement, un autre groupe a montré que la réduction initiale du taux de croissance des papillomes suite au traitement par IFN-alpha les six premiers mois après le traitement n'étaient pas durables et sont devenus insignifiants au cours des six mois suivant le traitement.

L'IFN-alpha recombiné non modifié n'est plus sur le marché et a été remplacé par l'IFN-alpha pégylé-2a (pég-IFN-alpha-2a). [126]

Malgré certaines preuves positives d'un traitement adjuvant à l'IFN, il est rarement utilisé en raison de l'émergence d'adjuvants intralésionnels, tels que le

cidofovir et le bevacizumab, qui ont moins d'effets secondaires locaux et systémiques.

b) Le cidofovir :

Au cours des dernières années, le cidofovir, ou [(S) -1- [(3- hydroxy-2- méthoxy phosphonyl) propyl] cytosine (HPMPC)], a été introduit comme un puissant inhibiteur de la réplication d'HPV, d'adénovirus, du cytomégalovirus et d'herpès virus, et utilisé dans le traitement adjuvant des papillomatoses laryngées [117].

Sur une enquête menée auprès des membres de « l'American Society of Pediatric Otolaryngology » [124], le cidofovir a été décrit comme le traitement adjuvant le plus utilisé après l'interféron. 61% des patients suivis dans les services, des médecins inclus dans l'enquête étaient indemnes de la maladie ou améliorés après le traitement, contre seulement 4% des cas qui ont eu une évolution sévère de la maladie.

Néanmoins, cette étude peut contenir des biais et des erreurs d'échantillonnage, en plus cette étude a utilisé un outil d'évaluation subjectif pour analyser les réponses des patients, ce qui pourrait avoir affecté les résultats publiés. Une autre étude [127] a été menée par des membres de l'Association britannique de l'ORL pédiatrique en 2006, et a montré que le cidofovir était le médicament le plus souvent prescrit pour le traitement des patients atteints de PRR. Cependant, l'étude n'a pas permis de déterminer le rôle du cidofovir dans la prise en charge de la maladie ni de quantifier la diminution des récives.

Devant la toxicité du cidofovir administré par voie intraveineuse, les auteurs ont proposé l'application locale du médicament, en injection intralésionnelle ou plus récemment par inhalation. Les injections sous muqueuses du cidofovir au moment de la chirurgie ont été testées dans des études prospectives, qui ont montré une

régression partielle à complète des papillomes et une diminution de la fréquence des chirurgies de réduction tumorale. [148]

En plus, ces injections sous muqueuses offrent la possibilité d'utiliser une concentration plus élevée localement sans augmenter considérablement les concentrations plasmatiques [148]. Pourtant, certains auteurs [128] ont rapporté une toxicité systémique même avec l'application locale du cidofovir, ce qui justifie un dosage judicieux pour empêcher les concentrations sériques d'atteindre des niveaux toxiques.

Outre cette toxicité, les auteurs ont commencé à se demander si le cidofovir sous muqueux augmenterait le potentiel de développement d'une dégénérescence maligne. La « Food and Drug Administration » (FDA) a considéré que le cidofovir peut être cancérigène, une fois qu'il a pu augmenter l'incidence de l'adénocarcinome du sein chez les rats [128].

Le Cidofovir sous muqueux a également été lié à des cas de dysplasie chez l'être humain [129]. Bien que Broekema [129] ait rapporté une dégénérescence maligne dans un groupe de patients ayant reçu 2,7% cidofovir, l'auteur fait remarquer que la dégénérescence maligne spontanée se produit dans 2 à 3 % des patients atteints de PRR, excluant ainsi la prétendue association entre le cidofovir et l'incidence accrue de cancer. D'autant plus que l'HPV seul augmente le risque de développement de néoplasie, indépendamment du cidofovir.

En 2008, Lindsay et al. [130] ont analysé l'histologie des papillomes avant et après l'administration de cidofovir et n'ont pas observé l'apparition de dysplasie chez ces patients. L'auteur, par contre a signalé que le cidofovir pourrait potentiellement causer des cicatrices des cordes vocales, et a suggéré une utilisation plus prudente du produit au niveau des cordes vocales.

Le profil d'efficacité et de sécurité de cidofovir intralésionnel dans la PRR a été récemment examiné par Chadha [131]. Le Groupe de travail a émis un avertissement au sujet de la mauvaise utilisation du cidofovir chez les enfants, soulevant des inquiétudes sur son profil de sécurité. En Janvier 2011, les rapports d'événements indésirables associés aux utilisations ophtalmologiques de cidofovir ont incité le constructeur à émettre une mise en garde générale pour les médecins contre les utilisations hors AMM de ce produit.

La lettre d'avertissement a attiré l'attention des ORL qui traitent des patients avec PRR. Mais ce qui est à craindre, c'est que la lettre d'avertissement, qui ne précise pas la gravité ni le type de complications limitera l'utilisation du cidofovir par les laryngologistes dans le traitement des papillomatoses sévères. Les mêmes problèmes s'appliquent aux pays européens en ce qui concerne l'utilisation du cidofovir.

Par conséquent, cet avertissement a inspiré des efforts visant à définir strictement le profil de sécurité du cidofovir sous muqueux. À l'heure actuelle, il n'est généralement pas conseillé de lancer le cidofovir local chez tous (ou tous nouveaux) les patients atteints de PRR. Une étude transversale a mené en 2013 [132], un sondage en ligne incluant 21 questions distribuées à 115 chirurgiens laryngologistes de l'adulte et de l'enfant sélectionnés à l'échelle internationale. Les résultats ont été utilisés pour rédiger les déclarations de bonnes pratiques, concernant le traitement de PRR par le cidofovir sous muqueux.

Ces déclarations ont été approuvées par l'ensemble des membres du groupe de travail. Les indications du traitement adjuvant par cidofovir, selon ce groupe, incluent les patients ayant besoin de six interventions chirurgicales ou plus par an, l'augmentation de la fréquence des chirurgies, et la propagation extralaryngée surtout chez les enfants.

On peut parfois envisager d'initier cidofovir intralésionnel en traitement adjuvant en cas d'association des facteurs suivants [132]:

- Des patients nécessitant plus de quatre interventions chirurgicales par an,
- Une maladie persistante au niveau de la commissure antérieure ou postérieure,
- Absence de réponse à un régime chirurgical courant.
- Moins souvent, on peut envisager de lancer le cidofovir, soit :
- Devant une réponse incomplète à un autre traitement adjuvant,
- A la demande du patient ou des parents, et
- Chez les enfants si apparition de la maladie avant l'âge de 3ans.

L'enquête [132] a noté que la plupart des chirurgiens adultes utilisent des dosages de 20 à 40 mg dans un volume < 4 ml ; tandis que les chirurgiens pédiatriques utilisent < 20 mg dans < 2 ml, sans dépasser 3mg/kg. Dans cette même étude, 80% des chirurgiens permettent jusqu'à cinq injections pour déterminer l'efficacité de traitement adjuvant par cidofovir intralésionnel. 11% recommandent jusqu'à 10 injections, et 10% des chirurgiens ne préconisent pas un nombre limité. [132]

Les auteurs de l'étude ont recommandé 5 cures de cidofovir [132]. Pour le rythme d'administration, les chirurgiens qui utilisent le cidofovir dans un mode discipliné préfèrent un intervalle de 2 à 6 semaines [132].

La poursuite indéfinie de cidofovir n'est généralement pas conseillée [128]. Il est nécessaire de déterminer le régime le plus souhaitable pour une réponse partielle au cidofovir (pas de consensus clair). Après une réponse complète, le cidofovir doit être interrompu, mais il est courant d'effectuer une cure supplémentaire pour vérifier l'absence de récurrence [132].

En raison du risque de dégénérescence maligne des papillomatoses respiratoires, des biopsies de routine pour les adultes devraient être obtenues au cours de chaque laryngoscopie directe dans la salle d'opération et si possible en consultation. Une approche similaire à la biopsie est recommandée chez les enfants; au minimum, des biopsies doivent être réalisées au début de la maladie puis en fonction de l'évolution [132].

Concernant la surveillance biologique, tant que les doses administrées restent au dessous de la posologie maximale recommandée de 3mg/kg, il ne semble pas nécessaire de dépister systématiquement la biochimie sérique, la créatinine, les transaminases, et la numération globulaire complète dans le cadre de surveillance des effets secondaires du cidofovir intralésionnel.

Un consentement éclairé doit inclure la mention du risque de lésions rénales aiguës chez les enfants. Les effets indésirables dont la dysplasie et la dégénérescence maligne, bien que possibles, semblent se produire avec une fréquence similaire aux patients jamais exposés au cidofovir [132].

Le premier cas d'utilisation du cidofovir inhalé rapporté dans la littérature, a été publié en 2006 [133] comme traitement adjuvant de lésions papillomateuses pulmonaires. Il s'agissait d'une fille de 11 mois, avec une insuffisance respiratoire et un stridor dus à une PRR, ayant déjà subi une trachéotomie. Afin d'atteindre les papillomes dans les poumons, le cidofovir a été administré à l'aide d'un nébuliseur relié à la canule de trachéotomie. La seule complication rapportée était l'hémoptysie, qui a été jugulée par une réduction de la dose du médicament. La patiente a bien répondue, les lésions des voies respiratoires inférieures ont régressé et les complications ont disparu.

En 2011, [134], un autre rapport a décrit le cas d'un nourrisson de quatre mois avec papillomatose glottique. Malgré un traitement par microdébrideur toutes les deux semaines, le cidofovir intralésionnel et systémique, et l'interféron-alpha, l'état de santé du patient s'est détérioré sensiblement à cause des complications persistantes. Le patient a ensuite bénéficié de l'administration de cidofovir en nébulisation après l'échec des traitements conventionnels. Une amélioration significative a été observée après six semaines de traitement.

Malgré l'innocuité rapportée de cette thérapie, d'autres études sont nécessaires pour examiner l'efficacité à long terme du traitement et le profil de sécurité de cidofovir inhalé. Selon cette revue de la littérature, bien que le cidofovir soit le traitement adjuvant le plus fréquemment utilisé, il n'est pas universellement accepté. La nécessité de trouver des traitements adjuvants alternatifs a récemment conduit à l'élaboration de nouveaux modes de traitement comme le bévacizumab et le vaccin quadrivalent contre l'HPV [102].

c) Les inhibiteurs d'angiogénèse : Le bévacizumab

Le bévacizumab (Avastin) est le premier anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (Vascular Endothelial Growth Factor ou VEGF). C'est un inhibiteur de l'angiogénèse, qui ralentit la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins. Il est principalement utilisé dans certaines proliférations néoplasiques et certaines tumeurs rares [135].

Des études ont montré que la vascularisation est considérée comme un facteur déterminant dans la rapidité de réapparition des papillomes. Ainsi, le bévacizumab pourrait diminuer ou arrêter la croissance des papillomes et leurs complications. Les modes complémentaires d'action et de sécurité signalés ont conduit les auteurs à préconiser la combinaison d'injections locales de bévacizumab à la chirurgie au laser KTP.

Les succès cliniques de cette association dans les trois dernières années et l'absence de complications après plus de 200 injections laryngées de bévacizumab ont renforcé la place de cette thérapie dans l'arsenal thérapeutique de la PRR [135]. Cependant, des questions pertinentes ont été posées à propos de l'utilisation combinée du bévacizumab et du laser KTP : l'activation par le laser est-elle nécessaire pour avoir l'action maximale du bévacizumab ? Le médicament pourrait-il être utilisé sans laser KTP ? Des études plus vastes sont nécessaires pour prouver les avantages de cette thérapie et répondre à ces questions.

Les doses administrées varient entre 7.5 et 12.5 mg dans 0.3 à 0.5 mL, avec un rythme de quatre injections de bévacizumab espacées de six semaines [135]. Si certaines études ont prouvé que l'injection intralésionnelle de 12.5 mg de bévacizumab dans un seul site est sans complications, cette sécurité n'est pas justifiée avec les injections au niveau de plusieurs sites, ou si les doses sont plus élevées.

Une enquête américaine réalisée en 2012, a étudié la sécurité des doses plus élevées de bevacizumab dans le traitement de la PRR. Les auteurs de cette étude ont évalué des adultes atteints de papillomatose respiratoire répartis en deux cohortes. Dans le premier groupe, une analyse prospective a été réalisée sur des patients après leur participation à l'essai clinique initial avec un seul site et des doses basses (7,5 à 12,5 mg). Ce groupe a reçu des doses plus élevées de bevacizumab (15 à 50 mg au total) avec des mesures biologiques détaillées, effectuées avant et après chaque injection de bévacizumab.

La deuxième cohorte concernait des patients ayant reçu des injections intra lésionnelles du bévacizumab (15 à 88 mg au total) sans mesures biologiques et qui ont subi une analyse rétrospective des complications. Aucune complication locale ou systémique n'a été observée dans les deux groupes. Cette étude fournit la preuve

que des doses plus élevées de bécacizumab sont relativement sans risque chez les adultes atteints de papillomatose respiratoire. D'autres améliorations de la concentration pharmacologique et de l'administration des médicaments vont déterminer les schémas thérapeutiques optimaux à l'avenir.

d) La Vaccination :

Le vaccin tétravalent contre l'HPV (commercialisé sous le nom de Gardasil*) protège contre les sous-types viraux 6, 11, 16 et 18. Il fonctionne par un mécanisme d'immunité acquise caractérisée par sa spécificité et sa mémoire. Cette immunité est médiée par les cellules B, les cellules T, les anticorps et les cytokines [136].

Quand un antigène entre en contact avec ces cellules, une réponse spécifique est produite. L'antigène produit une forte réponse qualitative et quantitative, avec des niveaux élevés d'anticorps, assurant ainsi la mémoire immunitaire et la protection à long terme. Le vaccin tétravalent contre l'HPV est un vaccin inactivé, qui ne contient pas d'antigènes capables de se répliquer chez les patients receveurs. Il est produit en utilisant des techniques de biologie moléculaire.

En effet, il contient des particules produites in vitro à partir de protéines virales qui sont semblables au virus. Celles-ci sont spontanément combinées, pour former des structures similaires au virus entier [136]. Il est important à noter que le vaccin n'a pas de potentiel infectieux ou oncogène, et qu'il est sans conséquences graves. Les essais cliniques, qui sont actuellement en cours, n'ont pas signalé les effets indésirables importants. Les effets secondaires ont été limités à la douleur, la rougeur et l'œdème sur le site d'injection, la fièvre, les céphalées, et parfois la syncope.

Bien que la vaccination ne soit actuellement applicable que pour les sujets non infectés par le HPV, elle a été également étudiée chez les patients atteints de PRR. En

2008, Förster a rapporté le cas d'un enfant de deux ans avec une papillomatose laryngée agressive. Après trois injections d'HPV tétravalent, l'état du patient a été stabilisé sans chirurgie après 10 mois de suivi.

En 2009, Pawlita & Gissmann [137] ont décrit l'utilisation du vaccin tétravalent contre l'HPV comme traitement adjuvant de la papillomatose respiratoire. En 2011, Mudry et al. [139] ont rapporté l'efficacité du GARDASIL chez une fille de cinq ans suivie pour une papillomatose laryngée due à l'HPV 11 avec des récurrences très fréquentes.

Le GARDASIL a été administré selon un calendrier de trois doses, la première dose étant administrée 1 mois après la dernière exérèse chirurgicale. La patiente est restée en rémission pendant 17 mois après le vaccin. Cette durée a été considérée comme l'une des plus longues périodes de rémission rapportées dans la littérature.

Ainsi, la plupart des auteurs [137, 138], s'accordent actuellement sur une amélioration de l'évolution naturelle de la maladie, avec soit une stabilisation soit une réduction significative des récurrences après la vaccination. Cependant, comme ce ne sont que des cas isolés, des essais multicentriques sont nécessaires pour évaluer les véritables avantages de la vaccination dans le traitement de PRR.

e) La thérapie photodynamique (PDT)

Cette thérapie a montré des résultats prometteurs dans le traitement de la PRR. L'avantage majeur de cette modalité réside dans sa capacité à traiter sélectivement les cellules tumorales, sans endommager les tissus sains.

L'utilisation du PDT a été approuvée dans le cancer du poumon, le cancer de l'œsophage, et l'œsophage de Barrett. La PRR partage une similitude avec ces troubles étant donné son caractère superficiel et sa prolifération cellulaire importante. La PDT est utilisée en conjonction avec un photosensibilisateur

injectable, comme le Photofrin (Pc 4), ce qui favorise l'apoptose dans les cellules après l'excitation laser.

Dans le cadre de PRR, la PDT peut modifier la réponse immunitaire, la rendant plus sensible à de faibles concentrations de protéines virales. Actuellement, il existe certaines divergences concernant l'intérêt de PDT, quelques études montrant une diminution de la croissance des papillomes avec une efficacité potentielle à long terme, tandis que d'autres montrent que les bénéfices sont limités.

f) L'acide conjugué linoléique :

Pour alléger encore le fardeau financier de cette maladie sur les familles et les systèmes de soins de santé, des recherches évaluant la place des acides gras comme traitement adjuvant sont en cours. Les recherches ont révélé que l'acide conjugué linoléique (ACL ou CLA en anglais) peut améliorer l'évolution des maladies d'origine virale [139].

L'ACL est un terme générique qui désigne un mélange complexe d'isomères géométriques et de position de l'acide linoléique, possédant deux doubles liaisons conjuguées. La principale source alimentaire en est la matière grasse de la viande des ruminants et les produits laitiers. Depuis les années 80-90, l'intérêt porté à l'ACL ne cesse d'augmenter.

Parmi les propriétés biologiques les plus intéressantes, son action anticancérogène. Chez l'être humain, les effets de Clarinol[™] G 80 (CLA) et l'huile de carthame riche en acide oléique (de HOSF) sur les enfants atteints de PRR (en association avec la chirurgie) ont été évalués dans une étude randomisée, en double aveugle, croisée menée dans une université médicale d'Afrique du Sud [139].

Les enfants (âgés de 4 à 12 ans) ont reçu 2,5 ml / j CLA (8 semaines) et 2,5 ml /j d'HOSF (8 semaines) avec une période de sevrage (6 semaines) entre les deux. L'étude a montré que les effets de CLA (et HOSF dans une moindre mesure) ont été limités à la papillomatose légèrement ou moyennement agressive. Les enfants ayant

de faibles scores totaux et des infections réduites (≤ 3 sous-sites du larynx) ont récupéré après ce traitement. Aucun effet secondaire n'a été observé. Durant le traitement, aucun patient n'a eu besoin d'une exérèse chirurgicale. Mais un an après, deux enfants (soit 25%) ayant une forme agressive de papillomatose ont dû bénéficier d'une désobstruction chirurgicale.

L'intérêt de l'acide linoléique conjugué (CLA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA) réside dans leurs effets multiples : prévention des tumeurs et des maladies d'origine virale ainsi que l'amélioration des réponses immunitaires [139]. Les recherches ont révélé que le CLA a des propriétés anti-prolifératives et un potentiel anti-inflammatoire. Il peut induire une apoptose par rétablissement de l'équilibre du PPAR (récepteur de l'activateur de prolifération de peroxydase), en augmentant PPAR γ et α . Il peut aussi modifier les médiateurs des réponses immunitaires innées et adaptatives, et améliorer les fonctions effectrices spécifiques d'antigène, tant sur le plan de réponse cellulaire et humorale [113].

Les études ont montré que les patients avec PRR sont caractérisés, sur le plan biologique, par une augmentation de production de l'acide palmitique (PA), associée à l'apoptose et la sur-expression de l'activité de PPAR δ et β . Comme il a été déjà mentionné, chez les patients atteints de PRR, le taux de CD8⁺, d'IL-2 et d'IL-10 intervient dans l'évolution clinique de la maladie. [70] Il est rapporté alors, que la supplémentation en CLA peut augmenter le taux de CD8⁺/IL-2/IL-10 chez l'homme. L'augmentation de CD8⁺ peut refléter une amélioration de la réponse immunitaire.

Le renforcement de l'IL-10, peut à lui aussi, réussir à lutter contre l'infection virale au cours des papillomatoses légèrement ou modérément agressives. Par contre, Les papillomatoses très agressives, marquées par une charge virale plus élevée, ne semblent pas être influencées par le CLA. [139]. D'autres thérapies et médicaments tels que l'indole-3-carbinol, et l'acide cisrétinoïque ont été étudiés,

mais aucun d'entre eux ne s'est développé pour devenir le traitement de choix de PRR.

g) Traitement du reflux pharyngo-laryngé :

La gestion du reflux pharyngo-laryngé constitue une bonne option thérapeutique à mentionner dans le traitement préventif de la PRR. L'irritation de l'épithélium des voies aérodigestives déclenchée par le reflux, peut produire des lésions muqueuses ou une réaction inflammatoire qui pourrait déclencher la prolifération et la propagation de la maladie papillomateuse [62].

La gestion efficace du reflux pharyngo-laryngé peut entraîner un meilleur contrôle de la papillomatose laryngée voire une rémission complète. Dans un petit groupe d'enfants, l'administration d'un traitement anti-reflux a engendré une rémission chez tous les patients, mais l'arrêt du traitement a été responsable d'une récurrence des papillomes, ayant nécessité ainsi un débridement chirurgical [140].

Hollande et col. [140] ont montré une diminution de la fréquence des patients atteints de papillomatose laryngée lors d'un traitement anti-reflux. Contrairement à certaines molécules utilisées dans le traitement adjuvant, les médicaments anti-reflux portent moins d'effets indésirables et fournissent également des avantages supplémentaires pour les patients atteints de dysfonction vocale secondaire à la papillomatose.

Dans notre série, la majorité des patients ont bénéficié d'un traitement anti-reflux à base d'oméprazole à la dose de 20 mg/jour chez l'adulte et 0.3 à 3.5 mg/kg/jour chez l'enfant pendant une durée de 1 à 2 mois.

D'autres essais sont nécessaires pour évaluer objectivement et quantifier le rôle exact de la thérapie anti-reflux, mais les premières études explorant le traitement par des médicaments anti-reflux semblent montrer des avantages considérables [62].

XII. PROFIL EVOLUTIF DE LA PAPILOMATOSE RESPIRATOIRE

RECIDIVANTE :

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 séquelles des interventions successives.

L'évolution peut se faire vers une rémission spontanée survenant dans une minorité de cas. Dans la majorité des cas, elle est agressive et nécessite plusieurs interventions chirurgicales et un traitement médical adjuvant [20]. Le risque obstructif est toujours présent et la trachéotomie est parfois nécessaire.

Bien que fondamentalement bénigne, la papillomatose laryngée provoque une morbidité et, dans certains cas, une mortalité due à des récives et à l'extension dans les voies respiratoires jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

A. Rémission :

Les rémissions spontanées sont rares. Aucun facteur prédictif n'existe pour les prévoir et rien ne permet actuellement de les expliquer [57]. Des cas de récive après plusieurs années de rémission ont été rapportés.

Ceci est très probablement en rapport avec la réactivation du virus présent à l'état quiescent, dans la muqueuse respiratoire.

Des études moléculaires ont prouvé que le virus HPV peut rester latent dans 20 à 60% des cas. Les facteurs conduisant à l'activation virale ne sont pas encore connus. Le reflux pharyngo-laryngé pourrait être impliqué, l'exposition acide favorisant l'expression virale. [47].

Il paraît donc difficile de parler de guérison. Si la notion d'amélioration à la puberté est classique, plusieurs études bien conduites ont montré qu'il n'existe pas de relation entre la puberté et le taux de rémission ou de récurrence.

B. Récidive et extension :

Le génome viral peut être retrouvé dans des tissus en apparence normale. Cependant, il n'est pas encore clairement établi si le virus présente une période de latence ou s'il se réplique à un niveau faible, non détectable par les examens. L'infection latente peut persister pendant des semaines, voire des décennies et disparaître ou se réactiver pour produire des lésions cliniquement apparentes [10, 103].

Il a été retrouvé une association entre l'âge au moment du diagnostic et l'agressivité de la pathologie chez l'enfant [104]. La trachée et les bronches sont impliquées chez 4 à 36 % des patients et le parenchyme pulmonaire chez 1 à 30% des cas [105]. Il est supposé que la dissémination aérienne de fragments décrochés lors de la chirurgie endoscopique et de l'intubation favorise la progression de la maladie [106]. Pour les patients ayant une atteinte pulmonaire, la moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 0,5 à 2,6 ans, soit en dessous des valeurs déterminées lorsque la pathologie est agressive. Lorsque la PRR s'étend au niveau respiratoire, le pronostic est très défavorable [105].

C. Dégénérescence maligne : (cancérisation)

La transformation maligne des lésions papillomateuses est rare. Dans notre série, aucun cas de dégénérescence carcinomateuse n'a été décelé. Elle est plus fréquente chez l'adulte. Son incidence varie selon les séries.

En 1997, Klozar [107] a rapporté, dans une large série de 179 patients, un taux de dégénérescence de 1.7%. Des études plus récentes rapportent une incidence de 1-4% [108].

Bien qu'une étude de cohorte ait rapporté un taux de transformation très élevé, soit 13 %. [109], le taux de dégénérescence maligne dépend de l'âge, il ne dépasse pas, 1% chez l'enfant [110]. Les mécanismes moléculaires incriminés dans la transformation maligne des PRR ne sont pas encore élucidés. Di-Marco était le premier à rapporter une dégénérescence maligne sur une papillomatose de l'arbre trachéo-bronchique [111].

Jusqu'aux années 1980, il était considéré que la dégénérescence carcinomateuse ne pouvait survenir que sur une papillomatose irradiée. D'autres facteurs de risque ont été retenus comme le tabac, l'âge jeune et le type d'HPV [112].

L'ADN d'HPV a été retrouvé dans environ 20 % des cancers du poumon. Ces constatations ont été confortées par la présence des oncogènes E6 et E7 et leurs transcrits dans les cancers pulmonaires HPV positifs. Leur présence constituant ainsi une condition préalable au développement du cancer. Ceci pourrait confirmer encore l'hypothèse que l'HPV est un co-facteur dans la carcinogénèse bronchique.

Les virus HPV de types 16, 18 et 33 sont les plus fréquemment rencontrés dans les papillomatoses dégénérées. Parmi 4 études épidémiologiques récentes évaluant la relation entre la positivité d'HPV 16 L1 et les cancers du larynx, deux ont montré une augmentation statistiquement significative de 2.4 et 2.7% [113].

Cependant, même les deux types d'HPV 6 et 11, de faible risque, peuvent être incriminés dans la dégénérescence carcinomateuse de la PRR adulte, avec une prédominance plus importante du type 11.

L'intégration des HPV 16 et 18 dans les cellules est une étape cruciale pour le déclenchement de néoplasie. En revanche, les virus 6 et 11, qui ne sont pas cancérogènes sont surtout présents sous forme épisomale (c.à.d. de façon indépendante du génome de la cellule hôte), dans les papillomes laryngés. Une étude récente publiée en 2013 [110] a pu contredire ces données, en rapportant un cas de transformation maligne d'une PRR juvénile due à une infection par l'HPV 6. Elle a montré, contrairement aux constatations précédentes, une intégration de l'HPV 6 dans le gène AKR1C3 sur le chromosome 10p15 (qui est un site fragile), en association avec la suppression de la région chromosomique 10p14 – p15.2.

Cette délétion chromosomique 10p est due, d'une part au virus qui tronque une copie du gène AKR1C3 et d'autre part à la perte d'une copie lors de la transition vers un carcinome.

Cette étude est la première alors qui confirme que même les HPV à faible risque sont capables de s'intégrer dans le génome cellulaire et d'induire une prolifération carcinomateuse. Le rôle du PET-Scan dans la détection de transformation tumorale des papillomes a été étudié par certains auteurs.

En effet, cet examen a montré une augmentation de la fixation du 18-FDG (fluoro-désoxy-glucose) dans certains nodules pulmonaires, chez des patients présentant une PRR. La biopsie guidée de ces lésions fixant fortement le 18 FDG n'a pas révélé de malignité. Par contre, un lavage bronchique à partir des mêmes lésions a objectivé une kératinisation atypique des cellules squameuses.

Le PET-scan n'est pas spécifique de la pathologie néoplasique. L'absorption de FDG peut être également augmentée dans d'autres situations, notamment en cas

d'infection ou de maladie granulomateuse, mais la valeur d'absorption maximale (VAS) du FDG reste plus élevée en pathologie tumorale maligne. Le PET-scan est donc très utile pour la détection précoce d'une lésion maligne résultant d'une dégénérescence de lésions papillomateuses.

PREVENTION

Le traitement de la papillomatose laryngée est difficile, il est essentiellement symptomatique et ne comporte pas des modalités curatrices efficaces. Ainsi la meilleure thérapeutique est représentée par la prophylaxie. Celle-ci doit intéresser aussi bien le malade que le personnel des équipes soignantes, elle doit viser l'éviction de toute contamination [7].

1. La prévention chez les patients :

Même si les modes de contamination de la papillomatose ne sont pas clairement identifiés, trois modes semblent actuellement plausibles.

➤ La contamination par auto-inoculation :

Le traitement approprié des verrues cutanées de la main permet d'éradiquer ce mode de transmission [141, 142].

➤ La contamination sexuelle :

Leur transmission est favorisée par la multiplicité des partenaires sexuels, la pratique de rapports sexuels non protégés avec des sujets contaminés et le contact avec des lésions ano-génitales infectées ou des sécrétions contaminées [142]. C'est la raison pour laquelle la meilleure prévention passe inéluctablement par l'adoption d'un comportement sexuellement approprié.

➤ La contamination néonatale :

- L'infection maternelle par l'HPV : la prévention doit passer par le dépistage systématique des infections génitales à HPV, la recherche d'une dysplasie cervicale ou de condylomes génitaux. Le traitement de ces lésions avant la grossesse évitera au nouveau-né le risque potentiel d'attrapper ce virus. [143]
- Le contact du fœtus avec l'HPV : la césarienne était considérée comme une prévention efficace contre la transmission mère-enfant de l'infection, car elle permet de court-circuiter le passage du fœtus dans la filière génitale déjà

infectée [144]. Cependant, la mise en évidence de l'ADN de l'HPV dans le sang maternel et le liquide amniotique, indique que l'HPV est capable de traverser la barrière placentaire et d'infecter le fœtus dans la cavité utérine. Ceci fait de la césarienne un moyen de prévention inapproprié [143], par contre l'intervalle entre la rupture de la poche des eaux et la délivrance serait le principal élément prédisposant à la transmission mère enfant. Plus cet intervalle est long, plus le risque d'infection encouru par le nouveauné est important. L'intervalle optimal pour éviter la contamination, serait moins de deux heures. [143]

2. La prévention chez l'équipe soignante :

La transmission aérienne du virus par le biais de la fumée du laser lors du traitement des lésions est suspectée [145]. Une attention particulière doit être portée lors de l'application du laser Afin d'éviter la contamination du personnel soignant. Elle se fait par une bonne aspiration de la fumée et par l'application de masques lors de l'excision des lésions [146].

PRONOSTIC

Le pronostic fonctionnel de la PRR est lié principalement à l'altération de la qualité de la voix. Celle-ci est secondaire, d'une part à l'évolution naturelle de la maladie, et d'autre part à la chirurgie d'exérèse des papillomes. Ainsi, si le grand défi dans la prise en charge des papillomatoses respiratoires est de désobstruer les voies aériennes et éviter les récurrences, le confort fonctionnel notamment de la voix ne devrait pas être négligé.

La balance entre respiration et phonation doit être donc équilibrée. Sous cet angle, une étude finlandaise publiée en 2011 [98] s'est intéressée à déterminer les caractéristiques cliniques, la qualité de vie, et de la voix chez des adultes ayant des antécédents de papillomatose respiratoire récurrente à début juvénile.

Une Vidéolaryngostroboscopie a été effectuée et la qualité de voix a été déterminée par une analyse acoustique et perceptuelle. L'invalidité Subjective liée à la voix a été étudiée avec l'index d'handicap vocal (VHI) et la qualité de vie liée à la santé avec un questionnaire 15D.

Cette étude a montré que la qualité de la voix chez les patients atteints de PRRJ était anormale à l'âge adulte. Les patients avaient une altération de la qualité de la voix, sur la base de l'analyse acoustique et perceptive, en comparaison avec des sujets témoins d'âge et de sexe appariés, et avec des habitudes tabagiques similaires.

Les mesures acoustiques (perturbations et le bruit aperiodique) et perceptuelles (qualité globale de la voix) ont détecté une qualité de voix plus pathologique chez les patients ayant bénéficié d'un nombre plus élevé d'interventions sur le larynx. Une autre étude [141] portant sur quatre patients prépubères en rémission a montré des différences dans l'analyse acoustique et perceptive de la voix entre les patients atteints de papillomatose et les sujets sains.

La définition d'une voix " normale " est discutable. Dans une série de 32 patients [98], les patients n'ont pas considéré que leur voix avait un impact significatif sur leur qualité de vie et ne se sentaient pas handicapés à cause de leur voix. Cela indique qu'ils étaient en mesure de bien s'adapter à leur maladie.

Ces constatations ont été confortées par une étude évaluant la qualité vocale chez des patients prépubères avec PRRJ en rémission, et qui a suggéré qu'il n'existe pas de différences significatives dans la qualité de vie liée à la voix entre ces patients et des témoins sains. [141]. A l'opposé, il paraît, dans une autre étude, que les enfants avec PRRJ ont une qualité de vie médiocre par rapport aux témoins sains, et que leur qualité de vie est similaire à celle des enfants souffrant d'autres maladies chroniques.

Les déclarations des parents reflètent également une qualité de vie inférieure par rapport à celle des personnes en bonne santé. Au fil du temps, des techniques d'exploration plus douces ont été introduites, et avec les nouvelles modalités de traitement adjuvant, les traumatismes de la muqueuse vocale tendent à être réduits, et la qualité de la voix améliorée.

Outre le retentissement fonctionnel de la maladie, le pronostic vital pourrait être aussi mis en jeu. Dans les cas graves, la prolifération incontrôlée des papillomes peut aboutir à un compromis des voies aériennes, et entraîner le décès si elle n'est pas prise en charge en urgence. En outre, l'extension vers la trachée et les poumons aggravent le pronostic [47].

Chez l'adulte, le principal risque est l'évolution vers une dégénérescence maligne des papillomes, qui peut avoir une influence profonde sur le profil évolutif de la maladie. Par conséquent, un suivi méticuleux et un TEP - CT sont indispensables pour la détection précoce et le traitement du cancer du poumon chez les patients atteints de PRR, surtout avec des facteurs de risque.

CONCLUSION

La papillomatose respiratoire récidivante est une maladie bénigne des voies aérodigestives supérieures causée par une infection par l'HPV. Son évolution clinique est prolongée, et son risque lié à l'obstruction des voies aériennes est potentiellement mortel.

Le diagnostic clinique de cette entité est difficile pour plusieurs raisons. Dans les populations pédiatriques, les symptômes observés sont souvent non spécifiques et subtils, qui se traduit souvent par un retard de diagnostic.

En général, le processus de la maladie est imprévisible, allant d'une maladie bénigne avec rémission spontanée à une maladie agressive avec extension pulmonaire exigeant des procédures de réduction tumorale fréquentes et une libération urgente des voies aériennes. Toutefois, les procédures visant à établir une voie respiratoire peuvent conduire à la propagation distale de la maladie et à des interventions chirurgicales supplémentaires.

L'instrumentation avancée, comme le microdébrideur et les nouveaux lasers angiolytiques (KTP, laser à impulsions teints), a permis un déménagement plus précis et donc plus facile avec préservation des tissus sains, et amélioration des résultats vocaux.

En raison de l'absence d'un traitement efficace, plusieurs traitements adjuvants ont été proposés, dont le cidofovir constitue actuellement le chef de file. Bien que considérée comme rare, cette entité est potentiellement dévastatrice et coûteuse pour les patients, les familles et la société en général. Les études sur les mécanismes moléculaires et la physiopathologie de l'HPV à faible risque sont limitées, cependant des progrès importants ont été réalisés dans ce domaine.

Le développement du vaccin contre l'HPV est ainsi un moyen prometteur pour réduire la prévalence de la papillomatose respiratoire, en plus de son rôle dans la prévention du cancer du col.

Le développement de la science fondamentale et de la recherche translationnelle clinique mis à la disposition de l'étude des types d'HPV à risque élevé, porte le potentiel de nouvelles découvertes et de nouvelles thérapies pour la PRR.

RESUMES

Résumé

Introduction : La papillomatose laryngée ou papillomatose respiratoire récidivante est une infection chronique bénigne des voies respiratoires causée par le virus du papillome humain (HPV) en particulier HPV 6 et 11. Bien que le larynx soit le site le plus souvent touché tout le système respiratoire allant du nez aux poumons peut être impliqué. Cette maladie survient à la fois chez les enfants et les adultes qui reste difficile à gérer en raison de l'imprévisibilité de sa récurrence et de son agressivité, avec une morbidité sévère et une mortalité occasionnelle. L'objectif de ce travail est non seulement de présenter notre expérience dans la prise en charge de cette pathologie, mais aussi de mettre le point sur les actualités thérapeutiques à travers une revue de la littérature.

Matériels et méthodes : Notre travail est une étude rétrospective portant sur 16 cas de papillomatose laryngée adulte et juvénile, pris en charge au sein du service d'ORL du CHU HASSAN II de Fes, entre Janvier 2013 et octobre 2018. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médico-chirurgical. La recherche d'HPV n'était réalisée que dans trois cas.

Résultats : La population pédiatrique était prédominante avec un âge moyen de 10 ans et 4 mois (10 mois – 74 ans). 56.25% étaient de sexe féminin. Le nombre d'hospitalisations était en moyenne de 4, avec un taux moyen de 2 récurrences par an. L'atteinte glotto-sous glottique constituait 25% de l'ensemble des localisations, avec une extension à tout le larynx dans 56.25% des cas. Tous les patients ont bénéficié d'une désobstruction des voies aériennes, soit par épiluchage aux micro-instruments soit par vaporisation au laser CO₂, soit alternance épiluchage/vaporisation selon la disponibilité et les circonstances d'admission des malades. 4 patients (3 enfants et un adulte) ont bénéficié d'une trachéotomie en urgence, et 7 ont été hospitalisés en milieu de réanimation pour prise en charge d'une détresse respiratoire.

Discussion : La papillomatose laryngée peut être une maladie agressive pouvant menacer le pronostic vital. En phase active de la maladie les patients doivent faire l'objet de plusieurs hospitalisations pour une intervention chirurgicale ou une ablation de ces tumeurs bénignes susceptibles d'obstruer les voies respiratoires si elles ne sont pas contrôlées. Les séquelles à long terme comprennent la cicatrisation des cordes vocales, le changement de timbre de la voix ou même le mutisme si une trachéotomie est nécessaire. L'excision locale est le traitement de référence qui vise principalement à réduire le nombre et la fréquence des récurrences. Des moyens comprenant le microdébrideur, utile pour éliminer les papillomes volumineux, et les lasers photoangiolytiques tels que le laser KTP, utiles pour un ciblage plus précis des tissus pathologiques. Les vaccins anti-HPV, y compris le Gardasil-9 récemment mis au point, ont montré un bénéfice thérapeutique, mais des essais cliniques randomisés sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des vaccins anti-HPV dans la réduction du taux de récurrence de la papillomatose laryngée. Des recherches supplémentaires sur l'interaction entre HPV à faible risque et le système immunitaire sont essentielles et pourraient conduire à la mise au point de nouvelles approches immunomodulatrices pour une meilleure gestion des patients avec PRR.

Conclusion : La papillomatose laryngée est une maladie bénigne des voies aérodigestives supérieures causée par une infection par l'HPV. Son évolution clinique est prolongée, et son risque lié à l'obstruction des voies aériennes est potentiellement mortel.

Summary

Introduction: Laryngeal papillomatosis or recurrent respiratory papillomatosis is a benign chronic respiratory infection caused by the human papillomatosis virus (HPV) in particular HPV 6 and 11. Although the larynx is the site most often affected, the whole respiratory system from nose to lung can be involved. This disease affects both children and adults and remains difficult to manage due to the unpredictability of its recurrence and aggression, with severe morbidity and occasional mortality. The aim of this work is not only to present our experience in the management of this pathology, but also to highlight therapeutic news through a literature review.

Equipments and methods: Our work is a retrospective study of 16 cases dealing with adult and juvenile laryngeal papillomatosis, taken care of in the ORL department of the HASSAN II CHU of Fes, between January 2013 and October 2018. All patients received medical and surgical treatment. HPV testing was carried out in only three cases.

Results: The paediatric population was predominant with an average age of 10 years and 4 months (10 months –74 years). 56.25% were female. The average number of hospitalizations was 4, with an average rate of 2 recurrences per year. The glotto-subglottic attack represented 25% of all locations, with an extension to the whole larynx in 56.25% of the cases. All patients received airway clearance, either by micro-instrument peeling or by CO2 laser spraying or alternating peeling/spraying depending on the availability and admission circumstances of the patients. Four patients (3 children and 1 adult) received an emergency tracheotomy, and 7 were hospitalized in a resuscitation environment for respiratory distress.

Discussion : Laryngeal papillomatosis can be an aggressive disease that can threaten the life prognosis. During the active phase of the disease, patients must

undergo several hospitalizations for surgery or removal of these benign tumors that may block the airways if they are not controlled. Long-term consequences include the healing of vocal cords, the change of voice timbre or even muteness if a tracheotomy is needed. Local excision is the reference treatment which is primarily aimed at reducing the number and frequency of recurrence. Means including microdebrider, useful for eliminating large diseases, and photoangiolytic lasers such as the KTP laser, useful for more accurate targeting of pathological tissues. HPV vaccines, including the recently developed Gardasil-9, have shown therapeutic benefit, but randomized clinical trials are needed to assess the effectiveness of HPV vaccines in reducing the rate of recurrence of laryngeal papillomatosis. Further research on the interaction between low-risk HPV and the immune system is essential and could lead to the development of new immunomodulating approaches for better patient management with PRR.

Conclusion : Laryngeal papillomatosis is a mild disease of the upper aerodigestive tract caused by infection with HPV. Its clinical course is prolonged, and its risk linked to obstruction of the airways is potentially fatal.

ملخص

مقدمة: الورم الحليمي الحنجري أو الورم الحليمي التنفسي المتكرر هو التهاب حميد مزمن في الجهاز التنفسي الناجم عن فيروس الورم الحليمي البشري وخاصة النوع 6 و 11. وعلى الرغم من أن الحنجرة هو الموقع الذي يتأثر غالبًا، فإن الأمر يمكن أن يشمل الجهاز التنفسي بأكمله من الأنف إلى الرئتين. يصيب هذا المرض كلا من الأطفال والبالغين، وهو مرض لا يزال من الصعب التعامل معه بسبب عدم القدرة على التنبؤ بتكراره وخطورته، مع احتمال حدوث أمراض شديدة ووفيات عرضية. ولا يرمي هذا العمل فقط إلى تقديم خبرتنا في التعامل مع هذا المرض، ولكن أيضًا يهدف إلى تسليط الضوء على الأخبار العلاجية الحالية من خلال مراجعة الأدبيات.

الوسائل والطريقة: عملنا عبارة عن دراسة بأثر رجعي تتناول الورم الحليمي الحنجري والأحداث تمت في قسم الأنف والأذن والحنجرة بالمركز الاستشفائي الجامعي بفاس، ما بين يناير 2013 وأكتوبر 2018. استفاد جميع المرضى من علاج طبي وجراحي. ولم يتم إجراء أبحاث حول فيروس الورم الحليمي البشري سوى في ثلاث حالات فقط.

النتائج: كان عدد الأطفال هو الغالب مع متوسط عمر يبلغ 10 سنوات و4 أشهر (10 أشهر - 74 سنة). وكانت الإناث تشكل نسبة 56.25%. وبلغ عدد حالات الدخول للمستشفى 4 حالات في المتوسط، مع معدل متوسط للعود يصل إلى مرتين في السنة. شكلت الإصابات في المزمار وتحت الزردمة 25% من مجموع المواقع، مع امتداد للحلق بأمله في 56.25% من الحالات. واستفاد جميع المرضى من تطهير الشعب الهوائية، إما عن طريق تقشير بواسطة الأدوات الدقيقة أو الرش بالليزر، أو بالتناوب بين التقشير / الرش حسب التوفر وظروف استقبال المرضى. خضع 4 مرضى (3 أطفال وشخص بالغ) لبضع القصبة الهوائية في حالات الطوارئ، وتم نقل 7 منهم إلى المستشفى داخل وحدة العناية المركزة للعلاج من ضائقة تنفسية.

المناقشة: يمكن أن يكون مرض الورم الحليمي الحنجري مرضًا عدوانيًا قد يهدد الحياة. في المرحلة النشطة للمرض، يجب أن يخضع المرضى عدة مرات للعناية بالمستشفى لإجراء عمليات جراحية أو إزالة هذه الأورام الحميدة التي قد تتسبب في سد الشعب الهوائية إذا لم تتم السيطرة عليها. ومن بين الآثار طويلة الأمد نجد التئام الحبال الصوتية، وتغيير نبرة الصوت أو حتى الخرس إذا كان بضع القصبة الهوائية أمرًا ضروريًا. الختان الموضعي هو العلاج المرجعي الذي يهدف في المقام الأول إلى تقليص عدد حالات العود. أظهرت لقاءات فيروس الورم الحليمي البشري المطورة حديثًا، فائدة علاجية، ولكن ثمة حاجة لتجارب سريرية عشوائية لتقييم فعالية اللقاءات في تقليل معدل تكرار الإصابة بهذا الورم.

الاستنتاج: الورم الحليمي الحنجري هو مرض خفيف في الجهاز الهضمي العلوي الناجم عن الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري. مسارها السريري طويل، ومخاطرها المرتبطة بعرقلة الشعب الهوائية قد تكون قاتلة.

ANNEXE

Fiche d'exploitation

Dossier :

N d'ordre :

Service :

IP :

Informations sur le patient :

Nom et Prénom :

Sexe : Masculin Féminin

Age : en années

Profession :

Origine :

Antécédents :

Personnels :

1- Médicaux :

Diabète : HTA :

Cardiopathie : Tuberculose :

HPV :

Traumatisme cervical ou trachéal : Oui : Non :

Notion de RGO : Oui : Non :

2- Médicamenteux :

AINS :

Corticothérapie :

Chimiothérapie :

3- Chirurgicaux :

Trachéotomie : Oui Non

Durée :

Cause :

Chirurgie pour une pathologie ORL : Oui Non

Si oui : A quel âge :

Intubation :

Familiaux :

Cas similaire dans la famille

Clinique :

1- L'âge de début :

2- Le symptôme de départ :

Dyspnée laryngée : Dysphonie : Toux sèche : Autre :

Lequel :

Détrese respiratoire : Oui : Non : Trachéotomie : Oui : Non : 3- Signes généraux : Fièvre : AEG :

4- Traitement antérieur reçu :

Si Oui : Nature du traitement :

Durée :

Examen physique :

Examen ORL :

Examen rhinologique :

Examen otologique :

Examen de la cavité buccale :

Examen cervical :

5- Examen endoscopique : Nasofibroscopie

Atteinte de la glotte :

OUI : NON :

Extension :

Sous glottique : Sus glottique : Limitée à la glotte : Etendue à tout le larynx :

Extra-laryngée :

Trachéale : Paroi post du pharynx : Pulmonaire :

Paraclinique :**Biologie :**

Bilan pré opératoire :

Identification virale :

Recherche d'HPV :

OUI : NON : Négative : Positive : Recherche d'HPV 6 et 11 : **Histologie :**

Anatomopathologie : Résultat des biopsies :

Histologiquement :

Papillomatose :

Floride :

Obstructive :

Diffuse :

Dysplasie : Dégénérescence maligne : **Radiologie :**

TDM cervico-thoracique :

Localisation pulmonaire de la PL : Oui : Non : **Traitement :****Médical :**

Corticothérapie :

OUI : NON :

Voie d'administration :

Injectable : Durée :(en jours)

Orale : Durée :(en jours)

Traitement anti-reflux à base d'IPP :

Durée :

Antibiothérapie :

Chirurgical :

Exérèse des papillomes :

Sous AG : Intubation par sonde à ballonnet :

(la taille)

Laryngoscopie directe :

A l'exploration endoscopique :

Aspect des papillomes :

Réalisation de biopsies :

Vaporisation au Laser CO2 : OUI : (puissances)
 NON :

Epluchage : A la pince :

Au Laser :

Exérèse aux instruments :

Nombre de séances :

Evolution et complications :**1- Favorable :**

Recul moyen : durée :

Disparition de la dyspnée :

Oui : Non : **2- Récidive :**

Nombre :

Recours à une hospitalisation :

OUI : NON : Si OUI : Détresse respiratoire : Milieu de réanimation : Trachéotomie :

Si OUI : cause :

Durée :

3- Suites post opératoires :Simples : Complications : Saignement : Dyspnée : Troubles de la déglutition : **4- Séquelles :**Synéchies post opératoires : Dysphonie manifeste : Extension trachéale des papillomes : Sténose :

BIBLIOGRAPHIE

1. Marchiori E, Araujo Neto C, Meirelles, G.S. et al. Laryngotracheobronchial papillomatosis: findings on computed tomography scans of the chest. *J. Bras. Pneumol.* 2008;34: 1084–1089.
2. Feldmann H. Diagnosis and therapy of diseases of the larynx in the history of medicine. *laryngorhinootologie.* 2002, 81:46–55.
3. Green H. Morbid growths in the larynx. New York: GP Putnam. 1852.
4. Reinhard M, Eberhardt E, Alfred Kirstein. Pioneer in direct laryngoscopy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1995;30:240–6.
5. Heral O. Contribution à l'histoire des rééducations Dissertation sur la parole de Johann Conrad Amman (1669–1724) Un précis de physiologie de la phonation et de phonétique clinique à la fin du XVIIe siècle. *J. Réadapt. Méd.* 2005, 25, (n° 4) 197–203.
6. Halim I. Le laser en laryngologie. Thèse pour l'obtention de doctorat en médecine N 111/2006.
7. Frank Jérôme. La papillomatose laryngée. Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme d'Etudes Spécialisées d'Oto-rhino-laryngologie soutenu le 15 mars 2002 à la faculté de médecine de Nantes.
8. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987;97(6):678– 85.
9. Lindeberg H. Laryngeal papillomas: histomorphometric evaluation of multiple and solitary lesions. *Clin Otolaryngol* 1991;16(3):257–60. 2
10. Kimberlin DW, Malis DJ. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: possibilities for successful antiviral therapy. *Antiviral Res* 2000;45(2):83–93.
11. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope* 1994;104(5):523–7.
12. Bhat SP, Sundaram P, Kamble RT, Joshi JM. Recurrent respiratory papillomatosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000;42(1):35–7.

13. Laboratoire d'anatomie. CHU de Rouen.
14. Carifi, M., Napolitano, D., Morandi, M. et al. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther. Clin. risk Manag.* 2015; 11: 731-738.
15. Venkatesan, N.N., Pine, H.S., and Underbrink, M. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngologic Clin. N. Am.* 2012; 45: 671-694.
16. Wiatrak, B.J. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2003; 11: 433-441.
17. Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2001;111(1):57-69.
18. Reeves, W.C., Ruparella, S.S., Swanson, K.I. et al. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch. Otolaryngology-Head Neck Surg.* 2003; 129: 976-982.
19. Franzmann, M.B., Buchwald, C., Larsen, P. et al. Tracheobronchial involvement of laryngeal papillomatosis at onset. *J. Laryngol. Otol.* 1994; 108: 164-165.
20. Katsenos, S. and Becker, H. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: a propos of two cases and a brief literature review. *Case Rep. Oncol.* 2011; 4: 162-171.
21. Goon, P., Sonnex, C., Jani, P. et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008; 265: 147-151.
22. Martina, D., Kurniawan, A., and Pitoyo, C.W. Pulmonary papillomatosis: a rare case of recurrent respiratory papillomatosis presenting with multiple nodular and cavitory lesions. *Acta Med. Indones.* 2014; 46: 238-243.
23. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS.* 2010; 118(6-7):450-4.

24. Naren N. Venkatesan, MD, Harold S. Pine, MD, and Michael P. Underbrink, MD. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012 June ; 45(3): 671.
25. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(9):976–982.
26. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Ahdieh-Grant L, Shah KV. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):711–716.
27. Chesson HW, Forhan SE, Gottlieb SL, Markowitz LE. The potential health and economic benefits of preventing recurrent respiratory papillomatosis through quadrivalent human papillomavirus vaccination. *Vaccine* 2008;26(35):4513–4518.
28. Eide ML, Debaque H. HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer. *Ann Pathol* 2012;32(6) [e15–23, 401–9].
29. Bravo IG, Fe´lez–Sanchez M. Papillomaviruses: viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health* 2015; 2015(1): 32–51.
30. Fusconi, M., Grasso, M., Greco, A. et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol.* 2014; 34: 375–381.
31. Donne, A.J., Hampson, L., Homer, J.J. et al. The role of HPV type in recurrent respiratory papillomatosis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2010; 74: 7–14.
32. Kostareli E, Holzinger D, Hess J. New concepts for translational head and neck oncology: lessons from HPV–related oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Front Oncol* 2012; 2: 36.

33. Gélinas, J.F., Manoukian, J., and Côté, A. Lung involvement in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the literature. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007; 72: 433–452.
34. Munger K, Phelps WC, Bubb V, et al. The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes. *J Virol.* 1989; 63(10):4417– 21.
35. François.M. Papillomatose laryngée. Encyclopédie medico–chirurgicale 20–705–A–10. Elsevier 2000.
36. Ağgünlü, L. and Erbaş, G. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Diagn Interv. Radiol.* 2009; 15: 93–95.
37. Yu, J.P., Barajas, R.F. Jr., Olorunsola, D. et al. Heterogeneous 18F–FDG uptake in recurrent respiratory papillomatosis. *Clin. Nucl. Med.* 2013; (38): 387–389.
38. Traissac.L. Papillomatose Laryngée. Edition Techniques–Encycl.Méd. Chir, Oto–rhino–laryngologie, 20705 A10, 1992,8p.
39. Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia. *APMIS* 2010;118:422–49.
40. Sun JD, Weatherly CF, Koopman Jr. CF, Carey TE. Mucosal swabs detect HPV in laryngeal papillomatosis patients but not family members. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;30:95–103.
41. Prince, J.S., Duhamel, D.R., Levin, D.L. et al. Nonneoplastic lesions of the tracheobronchial wall: radiologic findings with bronchoscopic correlation. *Radiogr. Spec. No.* 2002; : S215–S230.
42. Taliercio, S., Cespedes, M., Born, H. et al. Adult–onset recurrent respiratory papillomatosis: a review of disease pathogenesis and implications for patient counseling. *JAMA Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2015; 141: 78–83.

43. Kramer, S.S., Wehunt, W.D., Stocker, J.T. et al. Pulmonary manifestations of juvenile laryngotracheal papillomatosis. *Am. J. Roentgenol.* 1985; 144: 687-694.
44. Shiau, E.L., Li, M.F., Hsu, J.H. et al. Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Thorax.* 2014; 69: 302-303.
45. Lee, J.H. and Smith, R.J. Recurrent respiratory papillomatosis: pathogenesis to treatment. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2005; 13: 354-359.
46. Chang, C.H., Wang, H.C., Wu, M.T. et al. Virtual bronchoscopy for diagnosis of recurrent respiratory papillomatosis. *J. Formos. Med. Assoc.* 2006; 105: 508-511.
47. Fuchsmann.C et al. Papillomatose laryngée. 20-705-A-10. EMC 2011.
48. Puranen MJ, Yliskoski MH. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1039-45.
49. 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* 1986;68(6):795-9.
50. Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(8):935-9.
51. Bergler WF, Gotte K. Current advances in the basic research and clinical management of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(5):263-9.
52. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope* 1994;104(5):523-7.

53. Traissac L, Devars F, Petit J, Portmann D, Papaxanthos M, Benchaqroun L, et al. [Result of the treatment of juvenile papillomatosis of the larynx. Apropos of 158 cases]. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1987;108(3):221–4.
54. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008;118:1236–47.
55. Lindeberg H, Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965–1984 *Clin Otolaryngol* 1990;15(2):125–31.
56. Chadha NK, James AL. Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English–language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:863–9.
57. Green GE, Bauman NM, Smith RJ. Pathogenesis and treatment of juvenile onse recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(1):187–207.
58. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102(8):580–3.
59. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. The role of HPV type in recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:7–14
60. Alkotob ML, Budev MM, Mehta AC. Recurrent respiratory papillomatosis. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2004;11:132–9.
61. Mikkelsen PG. Laryngeal papillomatosis with airway obstruction in an infant. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(5):645–8.
62. Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM et al Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope* (2005) 115:1848–1854.
63. Tochukwu .F Orji · Ijeoma A. Okorafor · James O. Akpeh. Experience With Recurrent Respiratory Papillomatosis in a Developing Country: Impact of Tracheostomy. *World J Surg* (2013) 37:339–343.

64. Ondzotto.G, Galiba.J, Kouassi.B, Ehouo.F. La papillomatose laryngée : Interêt d'un diagnostic precoce, à propos de 7 cas diagnostiqués au CHU de BRAZZAVILLE, Kongo.
65. Cole RR, Myer CM, 3rd, Cotton RT. Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* 1989;11(3):226–30.
66. YUAN. H, Zhou D, Wang J, Schlegel R. 2013. Divergent human papillomavirus associated with recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Genome Announc.* 1(4):13; 10.1128. A.00474–13.
67. Pransky SM, Magit AE, Kearns DB, Kang DR, Duncan NO. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(10):1143–8.
68. Bonagura VR, Du Z, Luo L, Hatam LJ, Rosenthal DW, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11. *APMIS* 2010;118(6–7):455–470.
69. Bonagura VR, Abramson AL, Steinberg BM, Vambutas A, DeVoti JA, et al. HLA alleles, IFN-gamma responses to HPV-11 E6, and disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol* 2004;65(8):773–782.
70. DeVoti J, Hatam L, Lucs A, et al. Decreased Langerhans cell responses to IL-36gamma: altered innate immunity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Mol Med* 2014;20:372–380.
71. DeVoti JA, Rosenthal DW, Wu R, Abramson AL, Steinberg BM, Bonagura VR. Immune dysregulation and tumor-associated gene changes in recurrent respiratory papillomatosis: a paired microarray analysis. *Mol Med* 2008;14(9–10):608–617.

72. Rabah R, Lancaster WD, Thomas R, Gregoire L. Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4(1):68-72.
73. Draganov P, Todorov S, Todorov I, Karchev T, Kalvatchev Z. Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR Green real-time PCR. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70:469-473
74. Maloney EM, Unger ER, Tucker RA, Swan D, Karem K, Todd NW, Reeves WC. Longitudinal measures of human papillomavirus 6 and 11 viral load and antibody response in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132: 711-715.
75. Bonnez W, Kashima HK, Leventhal B, et al. Antibody response to human papillomavirus (HPV) type 11 in children with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis (RRP). *Virology* 1992;188:384-7.
76. Coglianò V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol*. 2005; 6(4):204.
77. Helt AM, Funk JO, Galloway DA. Inactivation of both the retinoblastoma tumor suppressor and p21 by the human papillomavirus type 16 E7 oncoprotein is necessary to inhibit cell cycle arrest in human epithelial cells. *J. Virol*. 2002; 76(20):10559-68.
78. Longworth MS, Wilson R, Laimins LA. HPV31 E7 facilitates replication by activating E2F2 transcription through its interaction with HDACs. *EMBO J*. 2005; 24(10):1821-30.
79. Jones DL, Thompson DA, Munger K. Destabilization of the RB tumor suppressor protein and stabilization of p53 contribute to HPV type 16 E7-induced apoptosis. *Virology*. 1997; 239(1):97- 107.

80. Patel D, Huang SM, Baglia LA, et al. The E6 protein of human papillomavirus type 16 binds to and inhibits co-activation by CBP and p300. *EMBO J.* 1999; 18(18):5061-72.
81. Giampieri S, Storey A. Repair of UV-induced thymine dimers is compromised in cells expressing the E6 protein from human papillomaviruses types 5 and 18. *Br J Cancer.* 2004; 90(11):2203-9.
82. Nomine Y, Masson M, Charbonnier S, et al. Structural and functional analysis of E6 oncoprotein: insights in the molecular pathways of human papillomavirus-mediated pathogenesis. *Mol Cell.* 2006; 21(5):665-78.
83. Weinstocks H, Berman S, Cates W Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health.* 2004; 36(1):6-10.
84. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA.* 2007; 297(8):813-9.
85. Manhart LE, Holmes KK, Koutsky LA, et al. Human papillomavirus infection among sexually active young women in the United States: implications for developing a vaccination strategy. *Sex Transm Dis.* 2006; 33(8):502-8.
86. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(4):645-52.
87. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, et al. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Virology.* 2008; 5:106.
88. Winckworth LC, Nichol R. Question 2: do caesarean sections reduce the maternal-fetal transmission rate of human papillomavirus infection? *Arch Dis Child.* 2010; 95(1):70-3.

89. Bandyopadhyay S, Sen S, Majumdar L, et al. Human papillomavirus infection among Indian mothers and their infants. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2003; 4(3):179-84.
90. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis.* 2004; 31(1):57- 62.
91. Wang X, Zhu Q, Rao H. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin Med J (Engl).* 1998; 111(8):726-7.
92. Tseng CJ, Liang CC, Soong YK, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus in infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Obstet Gynecol.* 1998; 91(1):92-6.
93. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol.* 1999; 93(4):475-9.
94. 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. *Laryngoscope* 1992;102(1):9-13.
95. Clarke J, Terry RM, Lacey CJ. A study to estimate the prevalence of upper respiratory tract papillomatosis in patients with genital warts. *Int J STD AIDS* 1991;2(2):114-5.
96. Hallmo P, Naess O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;248(7):425-7.
97. Taru Ilmarinen · Eeva Auvinen · Eija Hiltunen-Back · Annamari Ranki · LeenaMaija Aaltonen. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2012) 269:2367-2371.

98. Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis* 2000;31:107–9.
99. Dyrstad, S.W. and Rao, K.A. Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) —juvenile onset. *Clin. Med. Oncol.* 2008; 2: 481–486.
100. Timbo, konipo–Togola Papillomatoses du larynx: réflexions à propos de 6 cas récents *Médecine d’Afrique Noire* : 1996,43(12) :630–632.
101. Vincent R. Bonagura, Lynda J. Hatam, David W. Rosenthal, James A. Devoti, Fung LAM, Bettie M. Steinberg, and Allan L. Abramson. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus–6 and –11. *Journal Compilation 2010 APMIS* 118: 455–470.
102. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995; 121(12):1386–91.
103. Sinal SH, Woods CR. Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005 Oct;16(4):306–16.
104. Buchinsky FJ, Donfack J, Derkay CS, Choi SS, Conley SF, Myer CM 3rd, et al. Age of child, more than HPV type, is associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PloS One.* 2008;3(5):e2263.
105. Zawadzka–Głós L, Jakud’ollska A, Chwielik M, BieliĐka A, Bdzelski M. Lolleđ aiđllaLJ papillomatosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003 Oct;67(10):1117–21.
106. Harries ML, Juman S, Bailey CM. Recurrent respiratory papillomatosis in the larynx: reemergence of clinical disease following surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995 Mar;31(2– 3):259–62.
107. Klozar J, Taudy M, Betka J, Kana R. Laryngeal papilloma precancerous condition? *Acta Otolaryngol Suppl* 527:100–102 (1997).

108. Jeong WJ, Park SW, Shin M et al. Presence of HPV type 6 in dysplasia and carcinoma arising from recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* (2009) 31:1095-1101.
109. Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, et al. Use of interferon-alpha in recurrent respiratory papillomatosis: 20-year follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005; 114(6):463-71.
110. Huebbers CU, Preuss SF, Kolligs J, Vent J, Stenner M, et al. Integration of HPV6 and Downregulation of AKR1C3 Expression Mark Malignant Transformation in a Patient with Juvenile-Onset Laryngeal Papillomatosis. (2013) *PLoS ONE* 8(2): e57207.
111. DiMarco AF, Montenegro H, Payne CB, Jr, Kwon KH. Papillomas of the tracheobronchial tree with malignant degeneration. *Chest* 1978;74:464-5.
112. Katsenos S, Becker HD. Recurrent respiratory papillomatosis: a rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: A propos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol* (2011) 4:162-171.
113. Maura L. Gillison, Laia Alemany , Peter J.F. Snijders, Anil Chaturvedi, Bettie M. Steinberg, Steve Schwartz, Xavier Castellsagué. *Human Papillomavirus and Diseases of the Upper Airway: Head and Neck Cancer and Respiratory Papillomatosis.* Vaccine Volume 30, Supplement 5, 2012.
114. Zeitels SM, Burns JA. Laser applications in laryngology: past, present, and future. *Otolaryngol Clin North Am* 2006;39(1):159-172.
115. Dedo HH, Yu KC. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope.* 2001;111(9):1639-44.
116. El-Bitar MA, Zalzal GH. Powered instrumentation in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: an alternative to the carbon dioxide laser. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(4):425-8.

117. Avelino MAG, Ferri RG. Conduta no papiloma laríngeo. In: Devitis RA, Tsuji DH, editores. Manual Prático de Laringologia. 1a ed. Rio de Janeiro: Di Livros Editora; 2011. 177–84.
118. Preuss SF, Klussmann JP, Jungehulsing M, Eckel HE, Guntinas–Lichius O, Damm M (2007) Long–term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 127:1196–1201.
119. Ossoff RH, Coleman JA, Courey MS, Duncavage JA, Werkhaven JA, Reinisch L. Clinical applications of lasers in otolaryngology–head and neck surgery. *Lasers Surg Med* 1994;15(3):217–248.
120. McMillan K, Shapshay SM, McGilligan JA, Wang Z, Rebeiz EE. A 585–nanometer pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas: preliminary report. *Laryngoscope* 1998;108(7):968–72.
121. Zeitels SM, Franco RA Jr, Dailey SH, Burns JA, Hillman RE, Anderson RR. Officebased treatment of glottal dysplasia and papillomatosis with the 585–nm pulsed dye laser and local anesthesia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113:265–276.
122. Kuet ML, Pitman MJ. Photoangiolytic laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a scaled assessment. *J Voice* 2013;27(1):124–128.
123. Crocker. K, A.E. Black, Assessment and management of the predicted difficult airway in babies and children, *Anesth. Intensive Care Med*. 10 (4) (2009) 200–205.
124. Grobbelaar, R.Y. Seedat, S. Brown, A.J. Claasen, Pulmonary hypertension due to recurrent juvenile laryngeal papillomatosis, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol*. 69 (9) (2005) 1279–1282.
125. Schraff S, Derkay CS, Burke B et al American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* (2004) 130:1039– 1042.

126. Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Jecker P, Pfister H. Use of interferon-alpha in recurrent respiratory papillomatosis: 20-year follow-up. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114(6):463-471.
127. Tasca RA, McCormick M, Clarke RW. British Association of Paediatric Otorhinolaryngology members experience with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006; 70 (7):1183-7.
128. Blumin JH, Handler EB, Simpson CB, Osipov V, Merati AL. Dysplasia in adults with recurrent respiratory papillomatosis: incidence and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;118:481-485.
129. Broekema FI, Dijkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265(8):871-9.
130. Lindsay F, Bloom D, Pransky S, Stabley R, Shick P. Histologic review of cidofovir-treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(2):113-7.
131. Chadha NK. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis: Systematic review of efficacy and safety. *J Laryngol Voice* 2011; 1: 22-26.
132. Craig S, Derkay et al. Current Use of Intralesional Cidofovir for Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*, 123:705-712, 2013.
133. Giles BL, Seifert B. CR12/339--Nebulized cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis: a case report. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7, 1:S330.
134. Ksiazek J, Prager JD, Sun GH, Wood RE, Arjmand EM. Inhaled cidofovir as an adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;144(4):639-41.
135. Gaël Deplanque, Joseph Gligorov. Anti-angiogéniques et tumeurs rares. *VEGF Actu* N° 24 • Octobre 2011.
136. Nadal S, Manzione CR. Vacinas Contra o Papiloma Virus Humano. *Rev Bras Coloproct*. 2006;26(3):337-40.

137. Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination? *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134 (2):S100–2.
138. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child.* 2011;96(5):476–7.
139. Louise Louw. Effects of conjugated linoleic acid and high oleic acid safflower oil in the treatment of children with HPV-induced laryngeal papillomatosis: a randomized, double-blinded and crossover preliminary study; *Louw Lipids in Health and Disease* 2012, 11:136.
140. Holland BW, Koufman JA, Postma GN, et al. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas. *Laryngoscope.* 2002; 112(11):1926–9.
141. Marco James, Denis Katundu, Desderius Chussi, Peter Shija Prevalence ,clinical presentations, associated risk factors and recurrence of laryngeal papillomatosis among patients attended at a tertiary hospital in northern zone Tanzania.
142. Alkotob ; M.lay MD, Budev ; Marie M.DO recurrent respiratory papillomatosis. *Journal of bronchology* vol11(2); April 2004; p: 132–139.
143. Patrizia Tenti, MD ; Rita Zappatore, MD ; Paola Migliora ,MD ; Arsenio spinillo , MD ; Cesare Belloni, MD ; and Luciano Carnevali, MD. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obtetrics and Gynecology.* Vol. 93, April 1999, (4), p:475–479.
144. M.Shikhon; M.Kuo; K.Pearman Reccurent respiratory papillomatosis. *Clinical ORL and allied Sciences.* Aug 2002, Vol.27, Issue 4, P.237.
145. Dedo, Hrebert H. MD ; YU, Kenneth C .Y . MD. CO2 Laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas . *The laryngoscope .* Sep 2001; 111(9), p. 1639–1644.

146. Charles E. Moore, MD; Brian J. Wiatrak, MD; Kenneth D. Mc Clatchey, MD; Charles F. Koopmann, MD; Giovanna R. Thomas, MD; Carol R. Bradford, MD, and Thomas E. Carey. High-risk human papillomavirus types and squamous cell carcinoma in patients with respiratory papillomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 120:698–705.
147. Weisberger EC, Emhardt JD. Apneic anesthesia with intermittent ventilation for microsurgery of the upper airway. *Laryngoscope* 1996; 106 : 1099–1102.
148. Naiman AN, Ceruse P, Coulombeau B, et al. Intralesional cidofovir and surgical excision for laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope.* 2003; 113(12):2174–81.



Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 19/238

سنة 2019

الورم الحليمي الحنجري (بصدد 16 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2019/12/30

من طرف

الآنسة هدى لحريشي

المزداة في 19/07/1994 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

حليمي - الليزر Co2 - فيروس الورم الحليمي البشري

اللجنة

الرئيس السيد محمد نور الدين الأمين العلمي
أستاذ في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة

المشرف السيد نجيب بن منصور
أستاذ مبرز في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة

أعضاء { السيد محمد ريدال
أستاذ مبرز في علم أمراض الأذن والأنف والحنجرة

..... السيد محمد عدنان بردعي
أستاذ مبرز في التخدير و الإنعاش