

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



PAPILLOMATOSE RESPIRATOIRE RECIDIVANTE
NOTRE EXPERIENCE ET ACTUALITES DE PRISE EN CHARGE
(A PROPOS DE 16 CAS)

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur BELCAID AMAL
Née le 7 Avril 1982 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : Oto-Rhino-Laryngologie

Sous la direction de :
Professeur EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE

Mai 2014

PLAN

I. Introduction.....	3
II. Définitions	4
III. Epidémiologie	5
A. Incidence	5
B. Retentissement socio-économique	5
IV. Etiopathogénie (HPV)	7
A. génome de l'HPV.....	7
B. aspect histologique	8
C. mécanismes moléculaires de la maladie.....	9
D. transmission du virus.....	9
V. Présentation clinique	11
VI. Mode évolutif:	12
VII. Traitement:.....	13
A. Traitement chirurgical	13
B. Traitement adjuvant:.....	17
C. Traitement prophylactique	21
Matériels et Méthodes.....	26
Discussion.....	35
I. INTRODUCTION ET TERMINOLOGIE	36
II. EPIDEMIOLOGIE	37
III. TOPOGRAPHIE LESIONNELLE ET MECANISMES D'EXTENSION.....	37
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PAPILLOMATOSE RESPIRATOIRE RECIDIVANTE.....	39

V. Mécanismes moléculaires de transformation maligne de certaines formes de papillomatose respiratoire récidivante ?.....	42
VI. Modes de transmission d'HPV	44
A. Transmission sexuelle	44
B. contagiosité aérienne	47
VII. Quand et comment se manifeste une papillomatose respiratoire.....	48
VIII. Quand suspecter une forme sévère de la maladie	49
IX. Profil évolutif de la papillomatose respiratoire récidivante	52
A. Rémission	52
B. Dégénérescence maligne	52
X. ACTUALITES THERAPEUTIQUES ET CONDUITE A TENIR DEVANT UNE PRR	55
A. Buts du traitement	55
B. Moyens thérapeutiques :.....	56
1. Traitement chirurgical	56
2. Traitement adjuvant	62
CONCLUSION	77
RESUME	79
REFERENCES.....	81

I. INTRODUCTION

La papillomatose respiratoire récidivante (PRR) est une affection récidivante d'origine virale causée par le Human Papilloma Virus (HPV) et responsable de lésions bénignes sous forme de touffes blanchâtres ou rosées, pouvant toucher tout l'axe respiratoire. Cette affection constitue la lésion bénigne la plus fréquente du larynx chez l'enfant, mais Elle touche aussi fréquemment l'adulte. Bien qu'histologiquement bénigne, cette maladie engendre un risque vital du fait de son potentiel obstructif et dégénératif. Son évolution est essentiellement marquée par les récives de papillomes malgré les traitements itératifs, aboutissant à des séquelles fonctionnelles et une frustration chirurgicale.

Les problèmes posés par la papillomatose laryngée sont étiopathogéniques et thérapeutiques. Si la responsabilité de l'HPV est démontrée, les recherches récentes ont taché de déterminer le rôle précis de sa pathogénicité et celui de l'immunité qui en découle pour pouvoir envisager de nouveaux traitements. Le traitement repose sur des techniques aussi courantes que le laser ou la microchirurgie, mais leurs modalités d'application et leur place dans la prise en charge est encore sujette à controverses. De nombreux traitements à vocation curative, visant l'infection par l'HPV, ont été proposés dans les dix dernières années avec des résultats prometteurs pour la plupart.

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.

II. 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 [1]. L'identification de koïlocytes (cellules vacuolées avec des inclusions cytoplasmiques claires), témoins de l'infection virale est quasi-constante [2].

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 [3]. 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) [4,5]. La terminologie classique franco- ou anglophone mélange donc des critères : histologique, évolutif et d'âge de survenue créant une confusion de classification.

III. EPIDEMIOLOGIE

A. Incidence :

La papillomatose laryngée est une affection rare. Son incidence est estimée à 4,3 pour 100000 habitants aux USA et à 3,6 pour 100000 au Danemark [6, 7]. En France, si elle prédomine encore chez l'enfant, Traissac a bien montré que l'incidence de la papillomatose de l'adulte était en augmentation [8].

Les âges rapportés vont du premier jour de vie à 84 ans [6]. Le pic d'âge chez l'enfant est de 2 à 4 ans et chez l'adulte entre 20 et 40 ans.

La papillomatose atteint les deux sexes de façon équivalente chez l'enfant mais prédomine chez l'homme à partir de 30 ans. Le sex ratio est de 4/1 chez l'adulte. Cette affection est plus fréquente et agressive chez l'enfant [9]

Selon certaines études, elle touche essentiellement des enfants issus de mères plus jeunes et de bas niveau socio-économique [10], tandis que d'autres auteurs ne trouvent aucune relation avec le statut socio-économique [11].

Aux Etats-Unis, la prévalence de la PRR juvénile a été estimée en 2000 à 1.69 et 2.59/100000 habitants, respectivement selon deux centres : Seattle et Atlanta, sans différence significative en rapport avec le sexe ou la race [12].

B. Retentissement socio-économique :

Actuellement, il n'existe aucun remède pour PRR, et donc le traitement vise à prévenir l'obstruction des voies aériennes supérieures et améliorer la fonction vocale en préservant les tissus du larynx. En raison de la nature infectieuse et évolutive de la maladie, les patients touchés sont sujets à de fréquentes récives et des traitements chirurgicaux multiples. 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 [13]. La majorité de ces chirurgies sont réalisées dans les premières années de vie, avec une estimation moyenne de 4 opérations par an. [14]

Le coût moyen pour traiter un patient avec PRR a été estimé à \$ 60,000 à \$ 470,000 aux Etats- Unis. [15]. Sur le plan national américain, il est estimé que 15 000 procédures chirurgicales sont effectuées chaque année chez les adultes et les enfants atteints de PRR, pour un coût total des soins de santé de près de \$ 150 millions. [16]

IV. ETIOPATHOGENIE VIRALE

A. Types de Papillomavirus humain :

L'impossibilité de multiplier ce virus in vitro sur des cultures de cellules n'a rendu possible leur étude qu'à partir des années 1970, grâce au développement de la biologie moléculaire. La technique de détection de choix est la PCR, confirmée par hybridation par oligosonde marquée. A partir du début des années 1990, sa présence a été mise en évidence par microscopie électronique ou immuno-marquage par anticorps dans différentes lésions : les condylomes acuminés (anal ou génital), les papillomes cutanés et muqueux et certains carcinomes [17]

L'HPV est un virus à ADN, ayant une capsidie icosaédrique. Il appartient à la famille des Papovaviridae, ne contient aucune enveloppe et a un génome d'ADN double brin, contenant environ 8000 paires de bases. L'HPV a un tropisme pour les cellules épithéliales. Il infecte les cellules souches de la couche basale des muqueuses. Bien que seuls certains types soient associés à la PRR, plus de 100 types d'HPV ont été identifiés [14]. Plus les numéros sont proches entre eux et plus les manifestations cliniques correspondantes sont similaires. Les deux types de faible risque sont le 6, 11, 42, 43 et 44, mais les plus fréquemment identifiés dans les papillomes laryngés sont les HPV 6 et 11. L'HPV de type 11 paraît associé à des formes plus graves que le type 6. D'autres types ont été plus rarement mis en évidence : 16 [18] et 18 [19.]. Ces deux types sont liés à un risque accru de transformation maligne respiratoire comme génitale. D'autres types ont également un risque potentiel élevé de dégénérescence, mais sont moins fréquemment retrouvés : 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 68 [20]

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 capside 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. [14]

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.[14] 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 [21]. 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 [14].

C. Aspect histologique :

Microscopiquement, la prolifération tumorale est constituée d'axes conjonctivovasculaires, revêtus d'un épithélium de type malpighien, bien différencié, hyperplasique. L'ensemble de la tumeur a un aspect arborescent. La muqueuse est d'aspect velouté quand les lésions sont microscopiques, contrastant avec la présentation en chou-fleur rose blanchâtre dans les formes exophytiques. [22]

L'infection par l'HPV, est responsable aussi d'un retard de maturation épithéliale, qui elle-même résulte de l'épaississement de la couche basale et l'abondance des cellules nucléées dans la couche supra-basale de l'épithélium stratifié. [14]

Des études immuno-histochimiques ont permis de mettre en évidence, au niveau des cellules atteintes, des concentrations élevées de récepteurs de facteurs de croissance de l'épiderme ainsi que de la protéine p53. [22]

D. Histoire naturelle de l'infection par HPV [23]

L'infection à HPV et ses interactions avec les cellules hôtes se développent en quatre phases :

- La première phase latente, le génome viral demeure à l'état plasmide
- La deuxième étape concerne l'activation du gène viral, conduisant ainsi à l'apparition de condylome ou de papillome.
- L'infection persistante, selon le type d'HPV peut, dans un faible pourcentage, évoluer vers une dysplasie de haut grade.
- La dysplasie peut évoluer vers un carcinome.

E. Transmission et contagiosité de l'HPV

Dés 1956, la relation entre infection génitale maternelle et papillomatose respiratoire a été suggérée. Les types 6 et 11 sont les plus fréquemment rencontrés au niveau génital et sont responsables des condylomes acuminés. 50% des mères d'enfants atteints sont porteuses de lésions papillomateuses cervico-vaginales. 60% des femmes ont des anticorps sériques contre l'HPV, alors que 10 à 20% de la population entre 15 et 49 ans se révèlent positifs à la recherche de l'ADN d'HPV. [23]

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 [24]. Pour Shah et al, seul 1% des enfants de mères infectées développent une papillomatose [25]. Néanmoins, le nombre d'enfants atteints nés par césarienne est de 0,9% [25], 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 [26] 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 [23]. Une étude de Bishai et al. [27] 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.

V. PRESENTATION CLINIQUE :

La localisation laryngée de la PRR adulte et juvénile, est la plus fréquente. Ainsi Tous les symptômes laryngés peuvent être des signes d'appels. Pendant l'enfance le diagnostic est suspecté devant une dyspnée, un bruit respiratoire, une dysphonie ou une simple gêne laryngée voire une toux chronique. A l'âge adulte c'est de loin la dysphonie isolée qui prédomine. En fait la dysphonie peut révéler une toute petite lésion si elle se trouve sur les cordes vocales mais une grosse lésion peut passer inaperçue tant qu'elle se tient à distance de celles-ci. [23]

L'examen au nasofibroscope montre des lésions d'aspect verruqueux ou papillomateux. 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 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 [28].

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 [28]. Les sites laryngés prédominants sont la margelle laryngée, la partie moyenne de la face laryngée de l'épiglotte, le ventricule et la surface inférieure de la corde vocale. Ces sites sont tous des jonctions squamo-ciliaires. Ceci implique que l'examen doit être particulièrement attentif dans ces zones et que tout traumatisme de ces jonctions peut se traduire par une métaplasie et donc une apparition iatrogène de papillomes [22, 28].

VI. Modes évolutifs

L'évolution 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. La PRR peut évoluer sur un mode lent, donnant lieu parfois à de véritables rémissions. Toute la gravité de cette affection est liée aux formes agressives. Le risque obstructif est toujours présent et la trachéotomie est parfois nécessaire. La papillomatose peut disséminer à tout l'arbre respiratoire jusqu'aux alvéoles pulmonaires.

Enfin, elles peuvent évoluer vers la dégénérescence maligne. Le taux de dysplasie est mal connu et hautement variable dans la papillomatose respiratoire [23]. La faible incidence de papillomatose respiratoire explique en partie les difficultés d'évaluation sur larges séries. Il existe une grande subjectivité et divers critères dans le diagnostic de dysplasie et la classification de sa gravité [23]. Le risque de transformation maligne lui-même est également sujet à caution mais paraît faible [29]. La PRRJ est une pathologie bénigne, quoique invalidante par ses récurrences et son extension. La PRRA est sujette à une transformation maligne, alors que l'HPV à haut risque (HPV 16 et 18) est identifié comme facteur de risque majeur de carcinome du pharynx et du larynx [30].

VII. Traitement

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

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

A.Traitement chirurgical

L'exérèse des papillomes représente le traitement de base. 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) [14]. L'objectif des progrès réalisés dans ce domaine est de réduire les risques cicatriciels iatrogènes, dus aux récidives fréquentes, nécessitant des exérèses répétées des papillomes. La ventilation spontanée est la technique d'anesthésie la plus utilisée dans ce type de chirurgie. Les intubations répétées peuvent être considérées comme des facteurs favorisant l'extension des lésions papillomateuses.[31]

La trachéotomie peut être nécessaire, malgré les traitement chirurgicaux ou adjuvants entretenus.[23]

Après exérèse macroscopique, il est difficile de préciser si celle-ci a été complète. L'HPV est retrouvé dans la muqueuse macroscopiquement épargnée de papillomes. Il n'est pas encore possible de différencier, en pratique clinique, les cellules infectées dans un épithélium normal des cellules d'un épithélium non infecté [23].

1. Chirurgie au Laser

Le laser est introduit comme option thérapeutique dans les papillomatoses depuis les années 1970 [32]. Son utilisation nécessite des précautions anesthésiques particulières. Tout tir laser sur la sonde expose à un risque de perforation qui conduit à une fuite des gaz anesthésiques et un risque explosif. Plusieurs types de sondes peuvent être utilisés. Les sondes MLT-Tube de Mallinckrodt® nécessitent la mise en place par l'anesthésiste d'une protection métallique préhumidifiée. Les sondes Laser Trach Sheridan® sont déjà protégées et nécessitent la mise en place d'un jersey à humidifier. 46% des ORL américains qui traitent des papillomatoses par laser utilisent une intubation trachéale avec protection de type métallique [16]. Cependant, des cas de combustion de sondes avec explosion ont été rapportés avec des sondes protégées par aluminium ou encore protégées trop partiellement [41]. Néanmoins, pour tous ces cas rapportés la puissance utilisée était supérieure à 10 Watts ou les mélanges de gaz anesthésiques étaient trop riches en oxygène. Des études comparatives suggèrent que les conditions exposant au moins de complications sont une intubation à l'aide d'une sonde à protection métallique préalable et avec un mélange Hélium-Oxygène à 30% [42].

Plusieurs types de laser sont utilisés, le plus courant est le laser CO₂.

Le laser CO₂ possède une longueur d'onde de 10600 nm et transforme la lumière en énergie thermique qui permet de traiter les tissus par vaporisation de l'eau qu'ils contiennent.

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 [33].

Le laser KTP (Potassium-Titanyl-Phosphate) a été récemment proposé dans la prise en charge des PRR [34]. Il est utilisé sur fibroscope, ce qui permet d'atteindre des zones difficiles à exposer. Il est caractérisé aussi par une meilleure préservation de l'épithélium, avec un risque moindre de fibrose [34]. Son utilisation conjointe à un masque laryngé autorise un accès dégagé sur l'endolarynx [31].

Les lasers à colorants (Pump dye laser PDL) ont été proposés en dehors du cadre de la photochimiothérapie, bien que celle-ci en soit l'application principale. Ces lasers ont la propriété d'émettre un faisceau de longueur d'onde précise et réglable dans une certaine plage, après stimulation par un autre laser (généralement l'Argon) [35]. Ils nécessitent donc une source argon et une pompe à colorant (exemple : Rhodamine 6G). L'efficacité du laser photoangiolytique a été fortement évoquée dans la littérature [36, 37]. Il présente l'avantage de passer dans une fibre optique mais provoque des destructions profondes [35].

Le laser Argon a aussi été proposé avec succès. Il est utilisable sur fibroscope souple et permet un meilleur contrôle du saignement. Son action exclusivement superficielle le rend moins nocif pour les tissus sains avoisinants. L'aspiration concomitante est fortement conseillée pour ce type de laser car il semble que le nombre de cellules dans le vaporisat soit plus important [38].

Le laser-PDT ou Photodynamic therapy

Le principe du laser PDT est ancien (1903) basé sur la fixation plus importante d'un produit photosensibilisant, la DHE dihematoporphyrinether, par les cellules à développement rapide. Plusieurs modèles animaux ont montré l'importante fixation

de cette molécule dans les cellules cancéreuses ou les cellules infectées notamment par l'HPV. Une injection préalable du produit est nécessaire et celui-ci diffuse dans toutes les cellules de l'organisme. Il persiste plus longtemps dans les cellules pathologiques que dans les tissus sains ou il disparaît après une période de « wash out » de 2 heures environ. L'application d'un laser d'une longueur d'onde précise de 630nm se traduit alors par une cascade de réactions d'oxydation faisant intervenir le produit photosensibilisant et aboutissant à la mort cellulaire. Plusieurs lasers ont été testés dans cette application et notamment le laser à vapeur d'or [39] et le laser à colorant-Argon [40], ce dernier restant le plus utilisé.

Son indication dans les papillomatoses date de 1986 et a reposé sur l'hypothèse que les cellules infectées fixaient le produit de manière plus intense que les cellules saines et qu'ainsi l'application de laser entraînait la mort cellulaire au sein des papillomes. On sait aujourd'hui qu'il agit en fait en détruisant les capillaires nourriciers des papillomes en inhibant l'angiogénèse [6].

Malgré les avantages importants prouvés dans certaines études récentes [34], les inconvénients du PDT reposent sur son principe même. La durée de wash-out du produit des cellules saines, a nettement été améliorée, mais elle reste encore plus longue, en moyenne de deux semaines. Toute exposition importante à la lumière durant cette période est dangereuse, pouvant entraîner une photosensibilisation cutanée, un œdème local, des nausées et une toxicité hépatique. Par ailleurs les réactions d'oxydation excessives dans les tissus sains peuvent être responsables de cancers, de glaucomes, et de nombreuses autres complications.

Le protocole est donc complexe. L'application du PDT nécessite l'injection de DHE, une source laser (argon), une pompe à colorant (la Rhodamine 6G) et une isolation particulière de la lumière.

2. Microchirurgie

La microchirurgie classique permet l'ablation de lésions même friables comme les papillomes. Elle n'expose pas à des brûlures des tissus sains et ne constitue pas de risque pour la sonde d'intubation trachéale. En outre, elle permet la palpation des éléments anatomiques notamment au niveau du plan glottique. Cependant, elle présente une tendance hémorragique plus importante que le laser et ne permet pas techniquement l'exérèse satisfaisante de toutes les localisations de papillomes.

Le microdébrideur a été récemment proposé pour le traitement des papillomatoses laryngées [6, 43, 44]. L'association du laser CO2 avec des techniques de microdissections classiques est possible et même recommandée par certains auteurs dans cette indication [45]. Le laser permettra, en fait de coaguler les zones de section des lésions retirées par les instruments de microchirurgie [32].

B. Traitement adjuvant :

Ce traitement ne peut prétendre à des vertus curatives, mais il s'adresse soit à diminuer l'activité virale, soit à améliorer la tolérance (l'immunité) du patient contre le virus d'HPV. Les recherches actuelles sont portées sur les vaccins et les «autovaccins », les antiviraux et la photothérapie.

La plupart de ces traitements ont fait l'objet de publications limitées à quelques cas cliniques. Les seuls qui ont été étudiés de manière rétrospective et sur de larges séries sont : l'interféron dans les années 1990 et le cidofovir dans les années 2000.

Aucun des traitements adjuvants disponibles actuellement ne permet d'éradiquer le virus d'HPV, toutefois des progrès considérables ont été réalisés dans ce domaine pour limiter la récurrence et l'extension des papillomes. Il manque encore des études contrôlées prouvant l'efficacité de ces traitements. Celles-ci sont

nécessaires pour qu'une technique thérapeutique adjuvante soit recommandée sans réserve. Ainsi, en l'absence de consensus et d'autorisation de mise sur le marché, un consentement éclairé avec une surveillance prolongée s'avèrent nécessaires avant d'adopter un traitement adjuvant quelconque.

1. Indole-3-carbinol (I3C) et ses dérivés [di-indolylmethane (DIM)]

L'I3C est un métabolite naturellement présent dans certains légumes comme les choux, les brocolis, les choux-fleurs et les choux de Bruxelles. Cette molécule induit la C2-hydroxylation du métabolisme des œstrogènes. Les œstrogènes ont un rôle dans les liaisons cellulaires, surtout au sein des papillomes [46]. Le métabolisme des œstrogènes fait intervenir deux voies distinctes et compétitives : la C2 et la C16 α hydroxylation. Le métabolite C16 α est actif alors que C2 n'a pas d'activité œstrogénique. Le ratio C2/C16 α est diminué chez les femmes porteuses de néoplasie du col utérin. Par ailleurs, le taux de C16 α est plus important dans les papillomes. Auburn a montré que le rapport C2/C16 α est inversement proportionnel à la sévérité de la papillomatose [47]. Enfin il a été démontré que l'administration de l'I3C induisait favorablement le métabolisme des œstrogènes par la C2 hydroxylation et diminuait le nombre de papillomes dans un modèle animal [46]. Coll et al [48] ont débuté en 1998 une étude de phase I sur l'utilisation per os d'un I3C de synthèse. Les résultats préliminaires montrent un arrêt du développement des papillomes dans un tiers des cas, une simple diminution dans un autre tiers, et enfin une absence de réponse clinique pour le reste des patients. Les seules complications observées sont des troubles gastro-intestinaux sans gravité. Un autre produit a récemment fait son apparition : le DIM (Di-Indole-Méthane) qui est un précurseur de l'I3C présent dans les légumes et transformé en I3C pendant la digestion. Le DIM est disponible aux Etats-Unis depuis 2001,

commercialisé par BioResponse sous le nom de Phytosorb- DIMT. Cependant, à ces résultats très prometteurs s'opposent des interrogations récentes sur ces produits. Depuis mai 2000, il semble qu'un bon nombre de cas de déminéralisations osseuses chez les patients traités par I3C ou par DIM aient été rapportés par la RRPF (Respiratory recurrent papillomatosis fundation). Un dépistage a déjà été conseillé à tous les enfants ayant bénéficié de ce traitement. Par ailleurs l'I3C entraîne la formation d'indolocarbazole dont le rôle pro-carcinogène est actuellement suspecté [49]. Les publications actuelles sur la place de ce produit sont contradictoires [23].

2. Interféron

L'Interféron est utilisé dans cette indication depuis environ 20 ans. Il s'agit d'une molécule naturellement produite par l'organisme. Elle possède trois modes d'action [50]. Son rôle antiprolifératif repose sur sa capacité à allonger le cycle de multiplication cellulaire et ainsi retarder la croissance de certaines cellules cibles. Elle diminue aussi l'expression de certains oncogènes. Son action immunomodulatrice est basée sur l'augmentation de l'expression des antigènes de surface des cellules, se traduisant par l'augmentation de la reconnaissance puis de la destruction des cellules infectées par les lymphocytes T-cytotoxiques. Elle augmente également la réponse humorale en stimulant la production d'anticorps. L'interféron possède enfin une action antivirale propre en diminuant la transcription des protéines virales en interférant avec le système de transcription de la cellule hôte et favorise la dégradation de l'ARN viral. Parmi les différents types d'interféron, l'alpha-interféron leucocytaire est actuellement le plus utilisé. Les protocoles les plus répandus durent 6 mois à raison de 5 millions d'unités par m² de surface corporelle par voie sous-cutanée, tous les jours pendant 28 jours, puis 3 jours par semaines pendant 5 mois puis enfin 2 MU/m² tous les jours, ou encore en 3

injections intramusculaires par semaine d'une dose de 150 000 U/Kg de poids. Certains auteurs préconisent une décroissance progressive [51]. Les effets indésirables de l'interféron sont essentiellement les céphalées, les nausées, la fièvre transitoire après chaque injection et l'asthénie. Des cas de neutropénie, d'élévation des enzymes hépatiques, de neurotoxicité ont été rapportés [14]. La toxicité est dose dépendante. Les problèmes majeurs de l'interféron sont les résistances par anticorps neutralisant, et le risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement [53].

3. Les antiviraux :

a. Aciclovir

L'aciclovir est une molécule active contre le virus Herpes Simplex et agit par l'intermédiaire d'une thymidine kinase codée par ce virus. Bien que l'HPV ne code pas cette enzyme, l'aciclovir a été proposé dans le traitement des papillomatoses avec des résultats positifs [23]. Depuis 1993, plusieurs études ont testé l'effet de cette molécule dans les papillomatoses [56-57-58], Cependant, l'aciclovir n'a jamais été évalué dans le cadre d'études contrôlées, et son efficacité clinique réelle n'est pas connue [59]. Il est probable que les effets observés soient dus à son action sur les co-infections virales, notamment l'herpès simplex de type 1, le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr, qui sont fréquentes chez les patients souffrant d'une PRR agressive [60]. Les effets secondaires les plus fréquents liés à cette thérapie sont d'ordre gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées) [61]

b. Ribavirine

C'est un antiviral proche de l'aciclovir, qui a été initialement proposé dans le traitement du HIV sans succès, puis utilisé dans le traitement des infections à VRS chez l'enfant. [23]. Il a été utilisé dans de petites séries comme traitement adjuvant au laser dans les papillomatoses respiratoires [59]. Les données cliniques sur

l'efficacité du ribavirine dans la PRR se limitent à de petites études non contrôlées comportant une brève période de suivi, sans aucun bénéfice significatif [62]. Un régime composé d'une dose de charge intraveineuse de 23 mg/kg suivie d'un traitement par voie orale de 23 mg/kg/jour en quatre prises a été étudié auprès de quatre patients âgés de 2 à 49 ans souffrant de PRR modérée à grave. Après deux mois de suivi, deux patients ont connu une rémission complète, alors que les deux autres n'ont présenté qu'une réponse partielle au traitement. Une chute de l'hémoglobine sous 100 g/L ayant nécessité un ajustement de dose a été notée pour l'un des sujets ayant eu une réponse complète [55].

C. Cidofovir (HPMPC) :

Le Cidofovir ou (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine, est un antiviral qui a été introduit comme inhibiteur de la réplication de l'HPV, l'adénovirus, le cytomégalovirus et l'herpès virus [63,64]. Il a obtenu l'AMM en France dans le traitement des rétinites pigmentaires à CMV dans le cadre du syndrome d'immunodéficience acquise et l'autorisation de la « Food and Drug Administration FDA » aux Etats-Unis [23]. Son efficacité repose sur une induction de l'apoptose des cellules infectées par l'HPV et une stimulation de la réponse immunitaire, mais son mécanisme exact demeure inconnu [65].

Ce n'est qu'à partir de 1998 que le cidofovir est utilisé comme traitement adjuvant de la PRR [32]. Snoeck et al. [66] ont étudié l'utilisation d'injections de cidofovir pour contrôler la PRR chez les adultes, tandis que Pransky et al [67] ont analysé son impact sur les populations pédiatriques en 1999 et 2000. Le médicament est un analogue de la cytosine et un puissant inhibiteur de la réplication virale. La néphrotoxicité est un effet indésirable fréquemment vu chez les patients sous cidofovir. L'hydratation intraveineuse du patient avec du sérum

physiologique est essentielle pour limiter cet effet indésirable. Il est également recommandé d'administrer du probénécide par voie orale à raison de 2 g, trois heures avant la perfusion, 1g, deux heures après la perfusion et 1 g, huit heures après la perfusion afin d'améliorer l'élimination du cidofovir par inhibition de la sécrétion tubulaire active du cidofovir, particulièrement si les doses sont supérieures ou égales à 5 mg/kg [55]. D'autres effets indésirables hématologiques (anémie, neutropénie), ophtalmiques, dermatologiques (rash, alopecie), respiratoires (toux, dyspnée), généraux (céphalées, asthénie, nausées et diarrhées) peuvent être présents et des complications infectieuses [55,68]. Cependant, une étude sur l'administration locale de cidofovir pour traiter des enfants avec PRR n'a pas signalé d'altérations dans leur bilan biologique ou d'effets néfastes, réaffirmant ainsi l'innocuité du médicament lorsqu'il est administré localement [67, 69, 70]. Malgré les bons résultats de cet antiviral, aucune amélioration significative n'a été rapportée par rapport à la récurrence de la maladie [71, 72].

Le Cidofovir est proposé par certains auteurs par voie intraveineuse mais c'est surtout par injection sous muqueuse après vaporisation au laser des lésions [73], que ce traitement a récemment été utilisé [74].

4. Immunothérapie par vaccin

Les recherches actuelles sont concentrées sur des vaccins exogènes dirigés contre les virus HPV. Deux approches sont envisagées. La première est l'élaboration de vaccins prophylactiques capables d'induire une réponse anticorps au niveau de la muqueuse. La seconde serait une immunothérapie dans la quelle les vaccins auraient un rôle curatif. La limite actuelle réside dans la difficulté de transposer les modèles animaux à l'homme. A côté de ces vaccins exogènes, des autovaccins ont été proposés par Shipkowitz et Holinger en 1968 [75, 76].

Les vaccins prophylactiques contre l'HPV sont adressés à cibler les types les plus fréquents. Ainsi le plus complet est le vaccin quadrivalent, qui protège contre les quatre types les plus incriminés dans la papillomatose respiratoire : 6, 11, 16 et 18. Il agit par un mécanisme d'immunité acquise caractérisée par sa spécificité et sa mémoire. Elle est à la fois humorale et cellulaire, faisant intervenir les lymphocytes B, les cellules T, les anticorps et les cytokines [77, 78]. Quand un antigène entre en contact avec ces cellules, une réponse spécifique est produite. Celle-ci est qualitative et quantitative forte, avec des niveaux élevés d'anticorps responsables d'une mémoire immunitaire et donc d'une protection à long terme. L'immunogénicité (capacité de provoquer une réponse immunitaire spécifique) est généralement mesurée en fonction du taux d'anticorps [32].

Le Vaccin quadrivalent est un vaccin inactivé, qui ne contient pas d'antigènes capables de se répliquer. Il est produit en utilisant des techniques de biologie moléculaire. Il contient des particules produites *in vitro* à partir de protéines virales, qui combinent spontanément pour former des structures similaires à l'ensemble du virus [77,78]. Actuellement, ce vaccin prophylactique est recommandé chez les jeunes filles de 14 ans et les femmes de 15 à 23 ans. Le calendrier d'administration au Québec comporte trois doses intramusculaires aux mois zéro, deuxième et sixième. Un calendrier différent est proposé pour celles qui reçoivent le vaccin en milieu scolaire [55]. La diminution du nombre d'individus porteurs du virus devrait théoriquement réduire les cas de transmission du virus du papillome humain affectant le larynx, bien qu'il n'y ait présentement pas d'études épidémiologiques confirmant cette hypothèse [13,79]

Dans les auto-vaccinations, les antigènes proviennent d'un extrait protéique obtenu à forte pression (10 T/cm) et à basse température (-80°C) à partir des fragments de papillomes prélevés sous laryngoscopie directe. L'administration se

fait par voie sous-cutanée deux fois par semaines par divers points d'injection. Aucun potentiel infectieux ou oncogène n'est encore démontré. Les essais cliniques sont actuellement en cours et n'ont pas signalé d'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 la syncope ont été notés dans certains cas [32].

Le vaccin thérapeutique HspE7 a été développé, utilisant les protéines virales E6 et E7 comme cible antigène. La protéine HspE7 dérivée du bacille Calmette-Guérin (BCG) se lie à la protéine E7 de l'HPV 16. Une étude de phase II a montré une diminution significative de la papillomatose [23]

5. Les rétinoïdes

L'acide 13-cis-rétinoïque ou l'isotrétinoïne est un analogue de la vitamine A, qui module la prolifération cellulaire et la différenciation de divers types cellulaires. Certaines études ont montré son effet spectaculaire en complément à l'exérèse chirurgicale, sans effets secondaires [80]. Ces bénéfices n'ont pas été retrouvés dans d'autres études à la méthodologie plus rigoureuse [23].

6. Traitement anti-reflux

L'intérêt du traitement anti-reflux et anti-acide pour limiter la prolifération des papillomes est débattu depuis plus de 10 ans. L'exposition chronique aux enzymes gastriques et aux acides provoque une inflammation épithéliale qui favoriserait la prolifération des papillomes. Des améliorations cliniques de PRR juvénile et adulte ont été rapportées. [23,81]. Divers agents ont été utilisés, dont la ranitidine, l'oméprazole et le cisapride [81,55]

7. Autres :

Plusieurs autres traitements adjuvants ont été proposés dans la prise en charge des PRR, mais aucun n'a montré son efficacité.

Le célécoxib, anti-inflammatoire non stéroïdien, est utilisé pour son action inhibitrice de la cyclo-oxygénase 2, ce qui paraît avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la papillomatose, bien que leur utilisation est peu fréquente [82]. En effet, une surexpression de la cyclo-oxygénase-2 dans la zone des papillomes a été observée dans des cas de PRR [83]. Un essai clinique à répartition aléatoire, contrôlé contre placebo est présentement en cours afin d'évaluer les effets de la prise quotidienne de célécoxib sur les récurrences de la maladie. Les doses utilisées dans l'étude sont de 400 mg par jour pour les adultes, de 100 mg par jour pour les enfants dont le poids est de 12 à 25 kg et de 200 mg par jour pour les enfants pesant plus de 25 kg [84].

L'injection intralésionnelle de vaccin ourlien paraît donner de bons résultats, sans effets indésirables et avec un coût moins cher que l'aciclovir. Mais reproductibilité reste à démontrer par des séries larges [85].

Matériels et Méthodes

L'analyse des dossiers est rétrospective, portant sur 16 cas de papillomatose respiratoire récidivante adulte et juvénile, pris en charge au sein du service d'ORL du CHU HASSAN II, entre Janvier 2009 et Septembre 2013. Tous les patients ont bénéficié d'une vaporisation des papillomes au laser CO2 et/ou exérèse chirurgicale aux micro-instruments. La recherche d'HPV n'était réalisée que dans 4 cas, vue la non disponibilité permanente du réactif au niveau de l'hôpital.

A. Population

1. âge et sexe :

Le sex-ratio a été de 1.66 (10F/6H).

L'âge moyen de début est de 9 ans (10 mois- 43 ans). Les signes fonctionnels sont apparus avant l'âge de 16 ans chez 12 patients, dont deux sont des nourrissons de 10 et 14 mois.

Pour les 4 adultes, l'âge moyen a été de 30 ans et toutes des femmes (26 à 43 ans).

2. Clinique :

Le symptôme de départ a été une dyspnée dans 85% des cas soit 13 patients, dont 5 ont été trachéotomisés pour détresse respiratoire.

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

On a noté également une extension extralaryngée dans 2 cas :

Ø Un avec envahissement de la paroi post du pharynx constaté à la première consultation chez une fille de 3 ans,

Ø Le deuxième avec extension trachéale après 4 ans d'évolution chez une autre fille de 4 ans, suivie pour papillomatose floride.

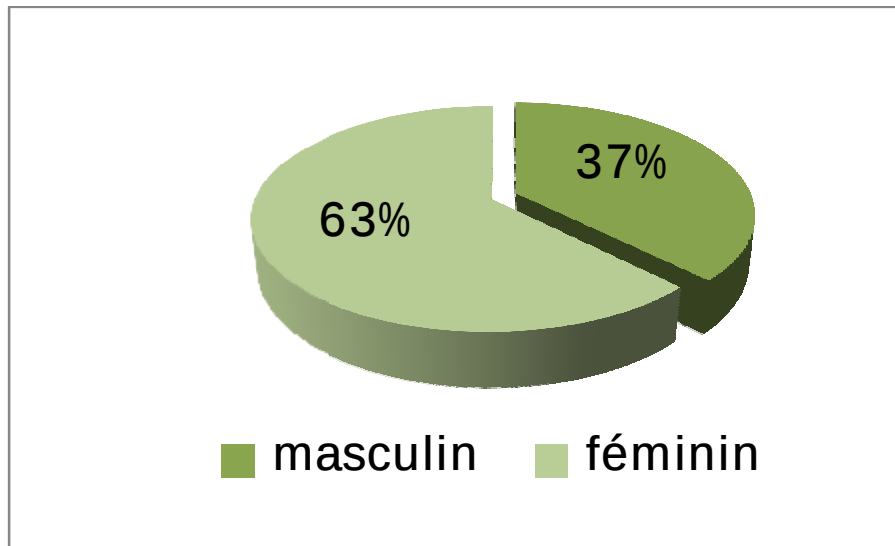


Figure 1 : Répartition des patients en fonction du sexe

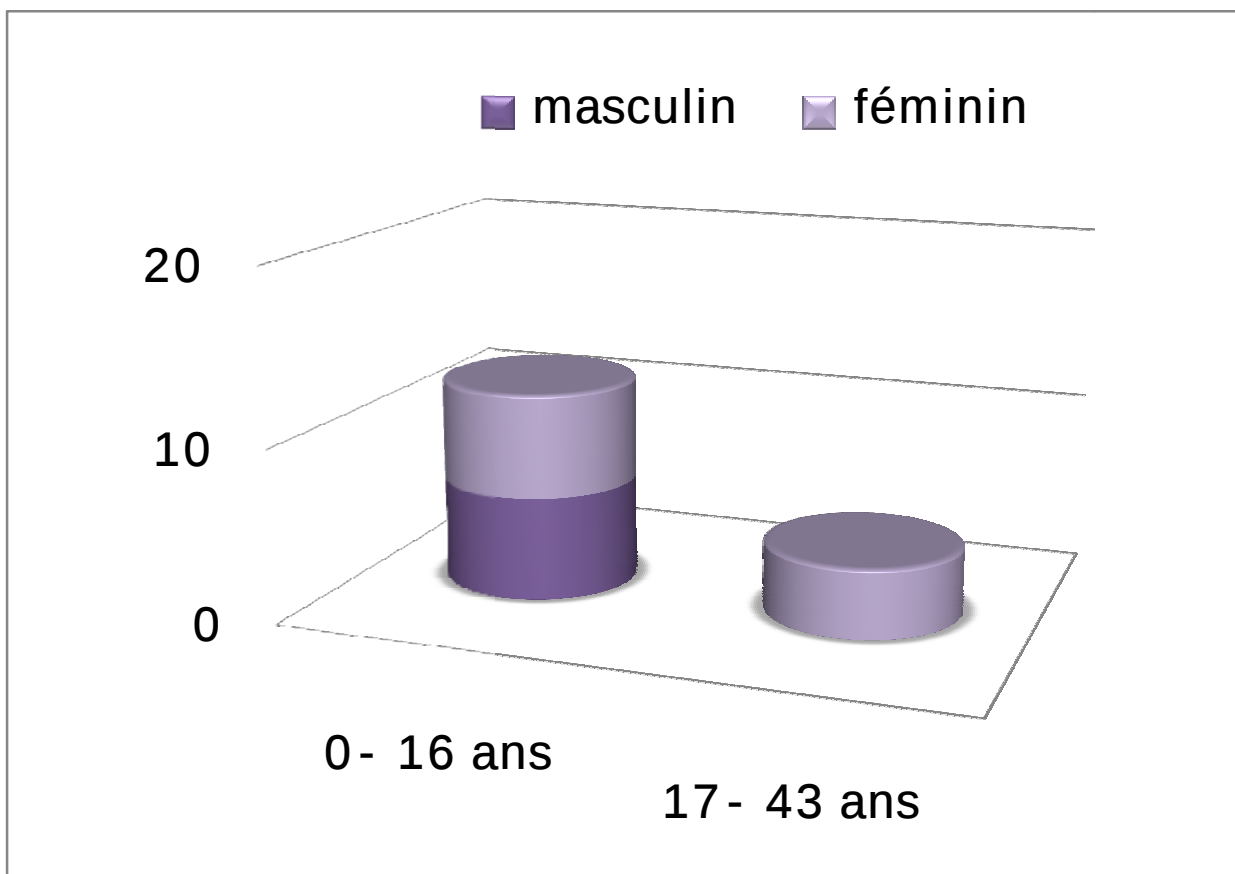


Figure 2 : Répartition des patients en fonction de leur âge et sexe

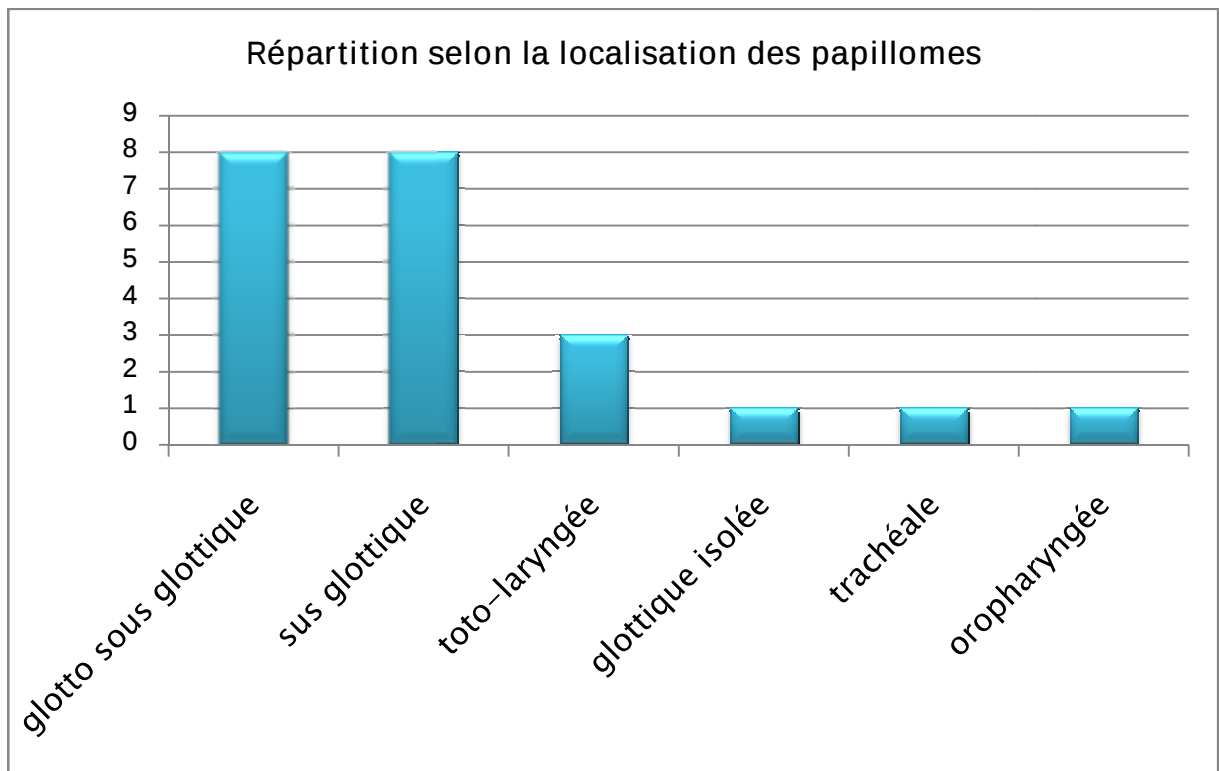


Figure 3 : répartition selon la localisation des papillomes

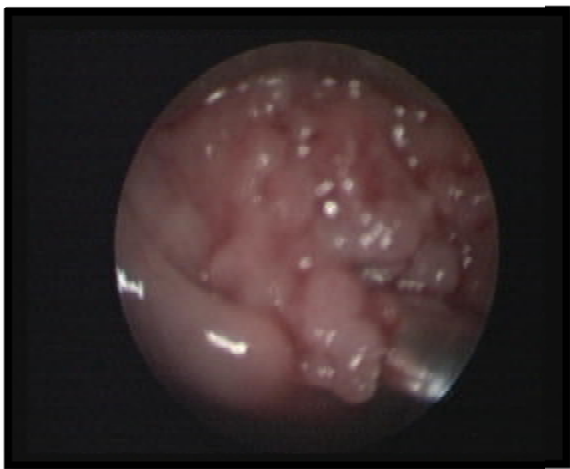


Image 1 : Aspect endoscopique per-opératoire d'une papillomatose floride chez un enfant de 5 ans

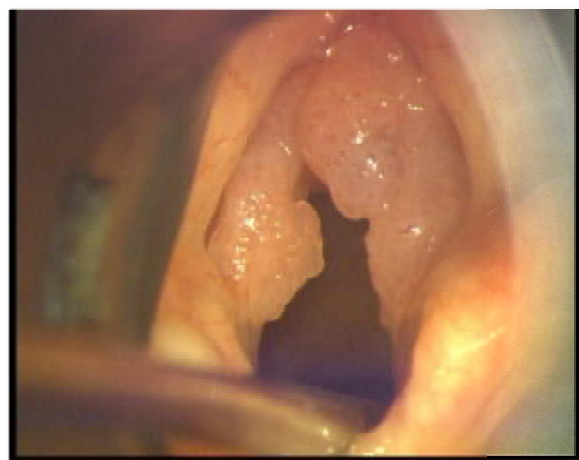


Image 2: aspect per-opératoire d'une touffe papillomateuse de l'étage glottique



Images 3, 4 : vaporisation au laser CO2 : installation et instrumentation

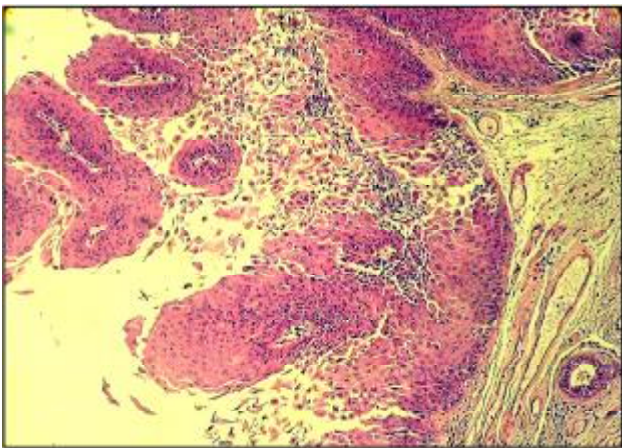


Image 5 : architecture histologique des papillomes en doigt de gant centrées par un axe conjonctivo-vasculaire:

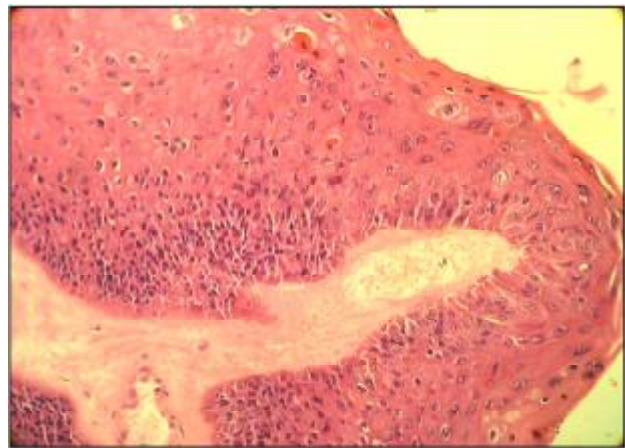


Image 6 : épithélium pluristratifié squameux parakératosique avec présence de koïlocytes

3. Modalités thérapeutiques :

L'exérèse des papillomes a été réalisée sous anesthésie générale avec intubation par sonde à ballonnet, dont la taille dépend de l'âge du patient. L'installation d'une laryngoscopie directe en suspension a été systématique.

81.45% des patients ont bénéficié d'une vaporisation des papillomes au laser CO₂, utilisé en mode pulsé, avec des puissances allant de 2 à 10 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 ont été respectées (champs humides, lunettes de protection oculaire pour le chirurgien et l'équipe opératoire et une $FiO_2 \leq 40\%$. (Images 3,4)

3 patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale des touffes papillomateuses, exclusivement aux micro-instruments, à cause de la non disponibilité du laser lors de leur admission.

Tous les patients ont bénéficié de traitement médical à base de corticothérapie 1mg/kg/j par voie systémiques pendant 3 à 4 jours, avec humidification des voies aériennes. Un traitement anti-reflux à base d'inhibiteurs de pompe à protons a été instauré pendant une durée d'un à deux mois.

4. Identification virale :

La recherche d'HPV a été négative chez les quatre patients, étant donné que la recherche d'HPV 6 et 11 qui sont les plus fréquents dans la PRR, n'a pas été possible. Seuls les réactifs d'HPV de type 16 et 18 ont été disponibles au laboratoire de l'hôpital.

5. Anatomopathologie :

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 et surmonté par une hyperkératose parakératosique, comportant quelques koilocytes et centrées par un axe conjonctivo-vasculaire. Cet aspect étant évocateur d'une papillomatose laryngée (Image 5.6)

Aucun cas de dysplasie ou de dégénérescence n'a été noté.

6. Evolution et complications

Le recul moyen a été de 11 mois.

Le nombre de récurrences a été estimé à 4.5 en moyenne (2 à 13 récurrences dans les formes florissantes)

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

- 3 enfants avec plus de 3 récurrences par an.
- 2 patients ont présenté moins d'une récurrence par an après la première intervention, avec un recul moyen de 2 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.

La trachéotomie a été réalisée en urgence chez 4 enfants :

- 2 enfants avec une forme florissante de papillomatose, et ayant nécessité chacun plus de 10 séances de désobstruction laryngée (le petit Oussama âgé de 5 ans et Rim âgée de 4 ans).
- Une fille de 10 ans (Aicha), avec papillomatose obstructive, mais ayant des récurrences espacées, dont la dernière remonte à 2 ans.

- Une fille de 3ans (Malak) avec une forme diffuse à l'oropharynx

L'envahissement trachéal a été noté chez une enfant avec forme floride, et ayant des antécédents de trachéotomie et d'intubation à plusieurs reprises.

Les synéchies post opératoires n'ont été retrouvées dans aucun cas.

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

Un enfant a été adressé en pneumologie pour prise en charge d'une extension trachéale des papillomes.

Les patients de la série sont représentés dans le tableau ci-dessous (1).

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.

La terminologie de cette affection a été sujette à plusieurs discussions. 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 [85]. Des formes agressives peuvent cependant être rencontrées chez l'adulte et vice versa [85]. Les termes utilisés mélangent donc des notions d'âge et de gravité d'évolution.

Plusieurs auteurs ont tâché de mettre au point une classification pour homogénéiser les communications et éviter les confusions. Doyle et al [86] 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 [87] 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. 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 $4.3/10^5$ habitants chez les enfants de moins de 14 ans, et à $1.8/10^5$ habitants chez l'adulte [60]. Au Danemark, l'incidence annuelle de PRR juvénile est estimée à $0,4 / 10^5$ habitants pour les enfants de moins de 20 ans et de $0,6 / 10^5$ pour les enfants de moins 14 ans [7]. Alors qu'elle est de $0.24/10^5$ habitants avec une prévalence de $1.11/10^5$, selon une base de données nationale canadienne qui a inclut des enfants traités pour PRR entre 1994 et 2007. [68]

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 [6, 85, 88], 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 [22]. Dans notre série, les papillomes ont été localisés exclusivement au niveau larynx

dans 87.5% soit 14 cas. Seulement, deux patients ont eu une localisation extralaryngée : une trachéale et l'autre au niveau de la paroi postérieure de l'oropharynx.

Les localisations extralaryngées ne se voient que dans 7,7% des cas pour Kashima [28]. 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 [28, 86]. La dissémination extralaryngée survient chez environ 30% des enfants et 16% des adultes pour Derkay [6]. 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) [89, 90].

Cette dissémination peut être favorisée par tout geste effectué sur la trachée, tels que la trachéotomie [31,91], l'intubation, la ventilation (ou les gestes endoscopiques [23,28]. Pour certains auteurs, le risque de dissémination des papillomes vers la trachée et les voies aériennes basses est de 80, 58 et 50% respectivement [93, 94, 95], alors que d'autres [in 94] 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) [94]. Cole et al [96], 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 [97]. 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 [91]. Cette présentation généralement fatale est rare, représentant moins de 1 % des formes de la maladie [98]. Elle est généralement associée à une infection par l'HPV- 11 [23].

IV. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PAPILLOMATOSE RESPIRATOIRE RECIDIVANTE

La PRR 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. En effet, il est estimé que 5% de la population générale ne présentant pas de PRR, ont de l'ADN viral HPV au niveau du larynx [99]. Ainsi on ne sait pourquoi juste une petite proportion de population, parmi les gens infectés par le virus HPV, développe une PRR ? Et pourquoi encore moins de sujets évoluent vers des formes sévères ? [100]. Existe-il une différence de réponse immunitaire vis-à-vis de l'infection par l'HPV, entre les patients atteints de PPR et les personnes infectées par ce virus mais n'ayant jamais développé une PPR ?

Les réponses à ces interrogations nécessitent la connaissance des mécanismes physiopathologiques propres aux virus HPV d'une part, et des caractéristiques de la réponse immunitaire de l'hôte de l'autre part.

Les HPV de type 6 et 11 sont les plus fréquents dans cette maladie. Au sud Est d'Asie comme en Hong Kong, Thaïland, 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. [101, 102].

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 [103]. 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 [99].

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 ...) [103]. 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 [99].

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 HPV6 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) [104,105]. 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 infectées par l'HPV 6 et 11 ne seront pas éliminées 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) [99,106].

V. MECANISMES MOLECULAIRES DE TRANSFORMATION MALIGNE DE CERTAINES FORMES DE PAPILLOMATOSE 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 [107, 108]. 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 [91].

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 [109, 110]. L'expression de la protéine E7 est incriminée aussi dans la stabilisation et l'augmentation de la demi-vie de p53 [111]. En outre, la protéine E7 à haut risque est capable de bloquer les activités de certaines cytokines cytotostatiques (TGF- β , TNF- α , IFN- α , IFN- γ ...etc) [91]

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 transactiver l'expression génique [112]. En plus, elle cible l'effecteur pro apoptotique, pour la dégradation protéolytique, inhibant ainsi la voie d'apoptose intrinsèque [113]. La protéine E6 à haut risque est également capable d'inhiber la voie d'apoptose extrinsèque [114]. 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 [115].

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 [91]. Malgré ces différences de fonctionnement, les protéines E6 et E7 de faible risque partagent une homologie significative avec les protéines à haut risque [116] 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 [91].

VI. MODES DE TRANSMISSION D'HPV :

A. Transmission sexuelle :

L'HPV est considéré comme l'infection sexuellement transmissible la plus commune aux Etats-Unis [117]. 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 [118]. 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 [119]. 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 [118].

Etant une maladie sexuellement transmissible, l'hypothèse de transmission verticale de la mère au nouveau né lors de l'accouchement a été fortement évoquée. Toutefois, il n'a pas été démontré, de façon concluante, que ce procédé est le seul mécanisme de l'infection par l'HPV [91]. Il a été constaté que les enfants nés de mères ayant des condylomes actifs, ont un risque accru d'infection, de 231 fois plus que chez les mères non atteintes [120]. Le risque supplémentaire d'infection se produit lorsque les mères primipares touchées avaient une durée d'accouchement prolongée, en particulier la durée après 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 [120]. 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. Malgré cette corrélation entre infection par HPV chez la mère et une papillomatose respiratoire chez l'enfant, la chance de contracter une infection HPV par l'enfant d'une mère ayant des condylomes actifs, n'est que de 1/400 [17]. 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) [13]. 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 [121].

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 [122]. 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 [24;123, 124] n'ont montré aucune différence, alors que trois autres [125, 126, 127] ont trouvé une diminution de la transmission de l'HPV avec la césarienne. Tseng et collègues [126] 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 [127] 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 cadets, 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 [13]. 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 [85]. Kashima et al [26] ont montré que les adultes atteints de PRR avaient un plus grand nombre de partenaires sexuels et pratiquaient plus fréquemment des rapports oro-génitaux. Cependant Clarke et al [128], 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 [85]. Cependant Hallmo [129] 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 [130]. Une étude Finlandaise récente [131] 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 [131].

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 [85].

VII. QUAND ET COMMENT SE MANIFESTE UNE PAPILLOMATOSE 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 [23].

Dans les formes juvéniles, La plupart des enfants sont diagnostiqués à l'âge de 3-4 ans [12], soit 1 an après le début des symptômes. L'enrouement 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'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 [14].

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 [23].

VIII. 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 des voies aériennes libres, à l'étendue des lésions et le recours à la trachéotomie.

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 [23]. La fréquence ne concerne pas seulement les interventions de désobstruction des voies aériennes, mais également celles préservant une voix satisfaisante. Pour Doyle et al [86], 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 luminale. 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 [99]. 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 [99].

Cette agressivité paraît plus fréquente dans les formes juvéniles qu'adultes, sauf dans certains cas. Cependant, au sein même d'une population de

papillomatoses chez l'enfant, il existe une certaine corrélation entre l'âge de survenue et le pronostic [4, 6]. L'apparition des papillomes avant l'âge de 6 mois est de mauvais pronostic [13]. 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 [12]. Dans notre série, le nombre d'interventions chirurgicales chez les enfants a été de 4,75 en moyenne, avec des extrêmes entre 2 et 13 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%) [16].

Les formes agressives sont plus fréquentes en cas de coinfection par l'HSV ou l'EBV qui pourraient ainsi constituer des facteurs prédictifs [85].

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 [23,89]. Les types HPV 16 et 18 sont associés à un risque de dégénérescence plus important [23].

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 [133].

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 sont généralement mal vécues. Elles sont considérées comme handicapantes dans la vie personnelle, sociale et professionnelle [23].

IX. PROFIL EVOLUTIF DE LA PAPILLOMATOSE RESPIRATOIRE

RECIDIVANTE

Les papillomatoses peuvent évoluer différemment. En fait, les lésions peuvent régresser, persister ou rarement subir une transformation maligne, surtout si d'autres facteurs de risque se surajoutent, tels que le tabac ou la radiothérapie [85].

A. Rémission :

Les rémissions spontanées sont fréquentes. Aucun facteur prédictif n'existe pour les prévoir et rien ne permet actuellement de les expliquer [88]. Des cas de récurrence après plusieurs années de rémission ont été rapportés [134]. 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. [23]. 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 [4].

B. Dégénérescence maligne :

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 [135] 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% [136, 137]. Bien qu'une étude de cohorte ait rapporté un taux de transformation très élevé, soit 13 %. [53],

le taux de dégénérescence maligne dépend de l'âge, il ne dépasse pas, 1% chez l'enfant [138].

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 [139]. 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 [140].

L'ADN d'HPV a été retrouvé dans environ 20 % des cancers du poumon. [141]. 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 [142].

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'HPV16 L1 et les cancers du larynx, deux ont montré une augmentation statistiquement significative de 2.4 et 2.7% [143].

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. Ce dernier a été détecté dans 20 cas de tumeurs malignes sur papillomatose respiratoire récidivante [98, 144].

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 [138] 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 [142]. 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 [145]. 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. [142]. Le PET-scan est donc très utile pour la détection précoce d'une lésion maligne résultant d'une dégénérescence de lésions papillomateuses [141].

X. 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 :

L'exérèse des papillomes peut se faire par microchirurgie aux instruments froids, au laser ou au microdébrideur [146].

1. Traitement chirurgical :

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

- 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 [147].

Toutefois, les indications et l'utilisation du laser CO₂ ont été contestées au cours des dernières années par un certain nombre d'auteurs. Des études ont révélé que cette procédure présente un risque plus élevé de brûlures des voies respiratoires. En plus, elle 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. [32,148,149]. 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. [150]. D'autres auteurs ont rapporté récemment des taux de complications respectivement de 61 % et 36 % avec la chirurgie au laser [146, 151]. Cependant, la chirurgie au laser paraît avoir moins de risque que la chirurgie classique. En 2007, Preuss et col. [137] ont signalé des taux de complications de 6% avec le laser contre 20% lors de l'utilisation de l'approche classique.

- 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 [32]. 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 [91]. Ces avantages ont permis d'avoir un faible risque de complications, une meilleure qualité de la voix par rapport à laser CO2, en plus d'un temps court de chirurgie et un coût moins élevé. [137, 152].

- 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 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 [36, 37]. 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 [34]. 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. [35]. En 2004, Zeitels et coll. [153] ont démontré que traitement de PPR 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. [36]. 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 [34]. Un autre avantage d'ordre économique, c'est qu'il permet à l'état d'économiser 5000 dollars par personne [154]. L'efficacité de ces type de laser [34] 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.

- Modes d'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 [155].

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 [155]. Pour dépasser ces difficultés et réussir la gestion de cette anesthésie, les auteurs [155, 156, 157] 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 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 [158].

En ce qui concerne la prémédication, il est avantageux d'utiliser des doses modérées de certains sédatifs [155]. Cependant, leur effet dépressif sur les voies respiratoires peut contre indiquer leur utilisation dans les cas d'obstruction importante des voies aériennes [156]. 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 [155]. 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 [155]. Mais, lorsque l'intubation est inévitable, il est judicieux de l'utiliser dès que possible et de choisir la plus petite sonde trachéale [159]. 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 [160]. Le ballonnet de la sonde doit être gonflé immédiatement après l'intubation, afin de protéger les voies aériennes contre le sang ou les éventuels fragments de tissu tumoral [156]. . 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 [161]. Une autre technique de ventilation peut être utilisée, la Jet ventilation sous glottique [158], 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. [162] 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 dû 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 [155].

- 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 [156]. La faible incidence de trachéotomie (0-5%) dans certaines séries [156, 163] contraste avec d'autres qui rapportent une incidence de 14 à 61% surtout dans les pays en voie de développement [94].

Plusieurs auteurs ont observé que la trachéotomie a été principalement réalisée chez les patients ayant une PPR avec évolution clinique plus sévère, en particulier les enfants ayant des récurrences fréquentes et agressives [91]. 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 [94].

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 [156] 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 [88].

2. Traitement adjuvant:

Actuellement, Le traitement adjuvant gagne plus de place dans la gestion médicale de la PRR. Son but est de

- réduire la fréquence des récives, 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 PPR ont reçu un traitement adjuvant, [63, 69, 163,164], tel que recommandé dans les cas de maladie agressive avec récurrence fréquente des papillomes ou participation distale des voies respiratoires [60]. Plusieurs molécules ont été utilisées avec des mécanismes d'action différents.

Ø L'interféron-alpha

L'interféron-alpha a été le premier médicament offert comme traitement adjuvant. Une meilleure réponse à l'IFN- α a été constatée chez les patients atteints de HPV- 6 par rapport à l'HPV- 11 [53]. 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 [91], ce qui a réduit considérablement son utilisation.

Ø 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 [63, 64, 151].

Sur une enquête menée auprès des membres de « l'American Society of Pediatric Otolaryngology » [163], 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 [69] 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 PPR. 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 récurrences.

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 [165, 166]. En plus, ces injections sous muqueuses offrent la possibilité d'utiliser une concentration plus élevée localement sans augmenter considérablement les concentrations plasmatiques [166]. Pourtant, certains auteurs [167] 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 [168]. Le Cidofovir sous muqueux a également été lié à des cas de dysplasie chez l'être humain [169, 170]. Bien que Broekema [169] 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 PPR, 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. [171] 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 PPR a été récemment examiné par Chadha [172]. 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 [173]. 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 [174]. 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 PPR. Une étude transversale a mené en 2013 [74], 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 PPR 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 [74]:

- 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,
- à la demande du patient ou des parents, et
- chez les enfants si apparition de la maladie avant l'âge de 3ans.

L'enquête [74] 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.

Les auteurs de l'étude ont recommandé 5 cures de cidofovir [29]. Pour le rythme d'administration, les chirurgiens qui utilisent le cidofovir dans un mode discipliné préfèrent un intervalle de 2 à 6 semaines [74]. La poursuite indéfinie de cidofovir n'est généralement pas conseillée [167]. 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 [74].

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 [74].

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 [74].

Le premier cas d'utilisation du cidofovir inhalé rapporté dans la littérature, a été publié en 2006 [175] comme traitement adjuvant de lésions papillomateuses pulmonaires. Il s'agissait d'une fille de 11mois, 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 répondu, les lésions des voies respiratoires inférieures régressé et les complications ont disparu.

En 2011, [176], 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 le HPV [32].

Ø 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 [177]. Des études [178,179] 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 [32]. 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 [178]. 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 [32].

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 [178]. Si certaines études ont prouvé que l'injection intralésionnelle de 12.5mg 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 [180], 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 bévacizumab 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.

Ø 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 [78]. 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 [32]. 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 [78]. 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 [77].

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 [181] 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 [182] ont décrit l'utilisation du vaccin tétravalent contre l'HPV comme traitement adjuvant de la papillomatose respiratoire. En 2011, Mudry et al. [183] 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 (à 0, 2 et 6 mois), 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 [181,182, 183, 184], s'accordent actuellement sur une amélioration de l'évolution naturelle de la maladie, avec soit une stabilisation soit une réduction significative des récives 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

Ø 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 [91]. L'utilisation du PDT a été approuvée dans le cancer du poumon, le cancer de l'œsophage, et l'œsophage de Barrett [185, 186]. 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 [91].

Dans le cadre de PRR, la PDT peut modifier la réponse immunitaire, la rendant plus sensible à de faibles concentrations de protéines virales. [187,188]. 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 [in 91].

Ø 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 [189]. 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 [189]. Depuis les années 80-90, l'intérêt porté à l'ACL ne cesse d'augmenter. Parmi les propriétés biologiques les plus intéressantes, son action anticancérigène. 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 [189]. 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 [190, 191].

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 [190]. 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 [192].

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 [193, 194]. 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 [190]. 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. [189].

D'autres thérapies et médicaments tels que l'indole-3-carbinol, et l'acide cis-rétinoïque ont été étudiés, mais aucun d'entre eux ne s'est développé pour devenir le traitement de choix de PRR. [in trt chirurgical et adjuvant].

Ø 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 [91]. La gestion efficace du reflux pharyngo-laryngé peut entraîner un meilleur contrôle de la papillomatose laryngée voire une rémission complète [195, 196]. 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 [196].

Hollande et col. [197] 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 (mentionnés précédemment), 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. 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 [91].

X. 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 [131] 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 apériodique) 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 [198] 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 [131], 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. [198]. A l'opposé, il paraît, dans une autre étude [199], 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. [200]

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 [23].

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 [142].

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, ce 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 démenagement 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.

RESUME

Introduction : la papillomatose respiratoire récidivante (RRP), anciennement nommée papillomatose laryngée est une pathologie bénigne secondaire à une infection des voies aériennes par un agent viral, le Human Papilloma Virus (HPV). Plusieurs sous types de virus ont été incriminés, les plus fréquents étant l'HPV 6 et 11. Cette affection se présente sous deux formes : juvénile et adulte. La localisation laryngée est la plus fréquente, avec une morbidité significative. Outre l'exérèse chirurgicale des papillomes, une multitude de thérapies adjuvantes centrées sur l'éradication de l'HPV ont été développées. 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.

Matériel et méthode : nous présentons une étude rétrospective portant sur 16 cas de papillomatose respiratoire adulte et juvénile, pris en charge au sein du service d'ORL du CHU HASSAN II, entre Janvier 2009 et Septembre 2013. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement médico-chirurgical. La recherche d'HPV n'était réalisée que dans certains cas.

Résultats : la population pédiatrique était prédominante avec un âge moyen de 9.25 ans (10 mois- 43 ans). 62.5% 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 56% de l'ensemble des localisations. Tous les patients ont bénéficié d'une désobstruction des voies aériennes, soit par épiluchage aux micro-instruments soit par vaporisation laser CO₂, soit alternance épiluchage/vaporisation selon la disponibilité et les circonstances d'admission des malades. 4 enfants 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 et conclusion : Malgré la bénignité de la RRP, sa morbidité demeure non négligeable. Elle est liée d'un côté à l'évolution de la maladie et de l'autre côté au traitement chirurgical. Cette iatrogénie a pu être réduite actuellement grâce au développement de nouvelles instrumentations tel que le microdébrideur et les lasers angiolytic récents. Elles permettent ainsi une exérèse plus précise des lésions avec une préservation des tissus laryngés, et donc un retentissement moins important sur la voix. Le vaccin contre l'HPV est aussi un traitement préventif prometteur. Les avancées de la science fondamentale et la recherche translationnelle clinique portant sur l'HPV, pourront également aider à instaurer de nouvelles thérapies dans ce domaine.

REFERENCES

1. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987;97(6):678-85
2. [[Lindeberg H. Laryngeal papillomas: histomorphometric evaluation of multiple and solitary lesions. *Clin Otolaryngol* 1991;16(3):257-60. 2]
3. Kimberlin DW, Malis DJ. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: possibilities for successful antiviral therapy. *Antiviral Res* 2000;45(2):83-93.
4. [Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope* 1994;104(5 Pt 1):523-7]
5. .[Bhat SP, Sundaram P, Kamble RT, Joshi JM. Recurrent respiratory papillomatosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000;42(1):35-7]
6. [Derkey CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2001;111(1):57-69],
7. Lindeberg H, Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984 *Clin Otolaryngol* 1990;15(2):125-31.]
8. [Woisard V, Flores P, Icart J, Bessede JP, Guerrier B, Traissac L, et al. [Is laryngeal papillomatosis always juvenile. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1997;118(4):259-61].
9. McClay JE. Recurrent respiratory papillomatosis. <http://emedicine.medscape.com/article/865758-Overview>, 2008 (updated 29 October 2008: last accessed 8 January 2010).
10. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004;114:1-23.e

11. Leung R, Hawkes M, Campisi P. Severity of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis is not associated with socioeconomic status in a setting of universal health care. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007; 71:965–72
12. 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
13. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS*. 2010; 118(6–7):450–4. [PubMed: 20553527]
14. 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
15. Marsico, M.; Mehta, V.; Wentworth, C., et al. Estimating the disease burden of juvenile onset RRP in the US using large administrative databases – preliminary pilot results [abstract P-03.58]. Presented May 2009 at the International Papillomavirus Conference; Available at: <http://www.hpv2009.org>.
16. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121(12):1386–91. [PubMed: 7488368]
17. Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):372–6.
18. Dickens P, Srivastava G, Loke SL, Larkin S. Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas. *J Pathol* 1991;165(3):243–6.
19. Sakakura A, Yamamoto Y, Takasaki T, Makimoto K, Nakamura M, Takahashi H. Recurrent laryngeal papillomatosis developing into laryngeal carcinoma with human papilloma virus (HPV) type 18: a case report. *J Laryngol Otol* 1996; 110 (1):75–7

20. Kiyoshi Makiyama, Ryoji Hirai, Hiroumi Matsuzaki, and Minoru Ikeda. Assessment of Human Papilloma Virus Infection in Adult Laryngeal Papilloma Using a Screening Test. *Journal of Voice*, Vol. 27, No. 2, pp. 230-235. Accepted for publication October 31, 2012.
21. 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. [PubMed: 2476573]
22. M.François. Papillomatose laryngée. *Encyclopédie medico-chirurgicale* 20-705-A-10. Editions scientifiques et médicales Elsevier 2000.
23. C.Fuchsmann et al. Papillomatose laryngée. *EMC* 20-705-A-10. Editions scientifiques et médicales Elsevier 2011
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(8):935-9
28. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102(8 Pt 1):580-3.

29. Sajan JA et al. Prevalence of dysplasia in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head and Neck surg 2010; 136:7-11
30. Lee LA et al. Hight incidence of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan. Laryngoscope 2008; 118: 50-5
31. Mikkelsen PG. Laryngeal papillomatosis with airway obstruction in an infant. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45(5):645-8.
32. Melissa Ameloti Gomes Avelino¹ et al. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. Braz J Otorhinolaryngol. 2013;79(5):636-42.
33. Shapshay SM, Rebeiz EE, Bohigian RK, Hybels RL. Benign lesions of the larynx: should the laser be used? Laryngoscope 1990;100(9):953-7.
34. Mong-Loon Kuet et al. Photoangiolytic Laser Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Scaled Assessment. Journal of Voice 2013; Vol. 27, No. 1, pp. 124-128
35. 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.
36. Zeitels SM, Akst LM, Burns JA, Hillman RE, Broadhurst MS, Anderson RR. Office-based 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006;115: 679–685.
37. Burns JA, Zeitels SM, Akst LM, Broadhurst MS, Hillman RE, Anderson R. 532 nm pulsed potassium-titanyl-phosphate laser treatment of laryngeal papillomatosis under general anesthesia. Laryngoscope. 2007;117: 1500–1504.

38. Bergler W, Honig M, Gotte K, Petroianu G, Hormann K. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation. *J Laryngol Otol* 1997;111(4):381-4.
39. Shikowitz MJ. Comparison of pulsed and continuous wave light in photodynamic therapy of papillomas: an experimental study. *Laryngoscope* 1992;102(3):300-10.
40. Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, Steinberg BM, Nouri M. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *Laryngoscope* 1998;108(7):962-7.
41. Munksgaard AB, Bonde J, Valentin N. [Ignition of the endotracheal tube during CO₂ laser therapy of upper airway disorders]. *Ugeskr Laeger* 1991;153(25):1805.
42. Ossoff RH. Laser safety in otolaryngology--head and neck surgery: anesthetic and educational considerations for laryngeal surgery. *Laryngoscope* 1989;99(8 Pt 2 Suppl 48):1- 26.
43. Patel RS, MacKenzie K. Powered laryngeal shavers and laryngeal papillomatosis: a preliminary report. *Clin Otolaryngol* 2000;25(5):358-60.
44. Myer CM, 3rd, Willging JP, McMurray S, Cotton RT. Use of a laryngeal micro resector system. *Laryngoscope* 1999;109(7 Pt 1):1165-6.
45. Zeitels SM, Sataloff RT. Phonomicrosurgical resection of glottal papillomatosis. *J Voice* 1999;13(1):123-7.
46. Newfield L, Goldsmith A, Bradlow HL, Auborn K. Estrogen metabolism and human papillomavirus-induced tumors of the larynx: chemo-prophylaxis with indole-3-carbinol. *Anticancer Res* 1993;13(2):337-41

47. Auburn K, Abramson A, Bradlow HL, Sepkovic D, Mullooly V. Estrogen metabolism and laryngeal papillomatosis: a pilot study on dietary prevention. *Anticancer Res* 1998;18(6B):4569-73
48. Coll DA, Rosen CA, Auburn K, Potsic WP, Bradlow HL. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with indole-3-carbinol. *Am J Otolaryngol* 1997;18(4):283-5.
49. Bjeldanes LF, Kim JY, Grose KR, Bartholomew JC, Bradfield CA. Aromatic hydrocarbon responsiveness-receptor agonists generated from indole-3-carbinol in vitro and in vivo: comparisons with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(21):9543-7.
50. Baron S, Tying SK, Fleischmann WR, Jr., Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al.
The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *Jama* 1991;266(10):1375-83.
51. Deunas L, Alcantud V, Alvarez F, Arteaga J, Benitez A, Bopuza M, et al.
Use of interferon-alpha in laryngeal papillomatosis: eight years of the Cuban national programme. *J Laryngol Otol* 1997;111(2):134-40.
52. 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.
53. 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.
54. Endre D. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. A pilot study *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103: 301-5

55. Maude Beauchamp-Vien. Un cas de papillomatose respiratoire récurrente ; Pharmactuel 2013;46(1)
56. McGlennen RC, Adams GL, Lewis CM, Faras AJ, Ostrow RS. Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis. Head Neck 1993;15(6):504-12; discussion 512-3.
57. Kiroglu M, Cetik F, Soylu L, Abedi A, Aydogan B, Akcali C, et al. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary report. An Otolaryngol 1994;15(3):212-4.
58. Morrison GA, Evans JN. Juvenile respiratory papillomatosis: acyclovir reassessed. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1993;26(2):193-7.
59. 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
60. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. Laryngoscope 2008;118:1236-47.
61. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'acyclovir. Thomson Micromedex, 1974-2012. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 21 avril 2012).
62. Morrison GA, Kotecha B, Evans JN. Ribavirin treatment for juvenile respiratory papillomatosis. J Laryngol Otol. 1993; 107(5):423-6. [PubMed: 8326222]
63. Pontes P, Weckx LLM, Pignatari SSN, Fujita RR, Avelino MAG, Sato J. Aplicação local de cidofovir como tratamento adjuvante na papilomatose laríngea recorrente em crianças. Rev Assoc Med Bras. 2009;55(5):581-6.
64. McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(7):477-83. PMID: 18700421

65. Shehab N, Sweet BV, Hogikyan ND. Cidofovir for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2005; 25(7):977–89. [PubMed: 16006276]
66. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Naesens L, De Clercq E, et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine]. *J Med Virol*. 1998;54(3):219-25.
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. PMID: 10522508
68. Chadha NK, James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD005053
69. 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
70. Naiman AN, Abedipour D, Ayari S, Fresnel E, Coulombe B, Bour JB, et al. Natural history of adult-onset laryngeal papillomatosis following multiple cidofovir injections. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006; 115(3):175-81
71. Peyton Shirley W, Wiatrak B. Is cidofovir a useful adjunctive therapy for recurrent respiratory papillomatosis in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004; 68(4):413-8
72. McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117(7):477-83

73. Chhetri DK, Blumin JH, Shapiro NL, Berke GS. Office-based treatment of laryngeal papillomatosis with percutaneous injection of cidofovir. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;126:642–64
74. Craig S. Derkay et al. Current Use of Intralesional Cidofovir for Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*, 123:705–712, 2013
75. Holinger PH, Shipkowitz NL, Holper JC, Worland MC. Studies of etiology of laryngeal papilloma and an autogenous laryngeal papilloma vaccine. *Acta Otolaryngol* 1968;65(1):63-9.
76. Shipkowitz NL, Holper JC, Worland MC, Holinger PH. Evaluation of an autogenous laryngeal papilloma vaccine. *Laryngoscope* 1967;77(6):1047-66.
77. Vespa Junior N. Vacina Quadrivalente contra HPV 6, 11, 16, 18: a Mais Nova Ferramenta de Prevenção. *J Bras Doenças Sex Transm.* 2006;18(4):220-3.
78. Nadal S, Manzione CR. Vacinas Contra o Papiloma Virus Humano. *Rev Bras Coloproct.* 2006;26(3):337-40.
79. Harris K, Chalhoub M. Tracheal papillomatosis: what do we know so far? *Chron Respir Dis* 2011;8:233-5.
80. Osborne C. Isotretinoin in respiratory papillomatosis. *Ann intern med* 2000; 132:1007
81. Pignatari SS, Liriano RY, Avelino MA, Testa JR, Fujita R, De Marco EK. Gastroesophageal reflux in patients with recurrent laryngeal papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:210-4.
82. Limsukon A, Susanto I, Hoo GW, Dubinett SM, Batra RK. Regression of recurrent respiratory papillomatosis with celecoxib and erlotinib combination therapy. *Chest* 2009;136:924-6.

83. Wu R, Abramson AL, Shikowitz MJ, Dannenberg AJ, Steinberg BM. Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 expression is mediated through phosphatidylinositol-3 kinase, not mitogen-activated protein/extracellular signalregulated kinase kinase, in recurrent respiratory papillomas. Clin Cancer Res 2005;11:6155-61.
84. Bettie M. Steinberg, Ph.D. A multicentered randomized study of celebrex (Celecoxib) in patients with recurrent respiratory papillomatosis. Feinstein Institute for Medical Research. ClinicalTrials. gov Identifiant: NCT00571701. [en ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00571701?term=NCT00571701&rank=1> (site visité le 21 avril2012).
85. Jegoux F. La papillomatose laryngée. Mémoire de DES d'otorhino- laryngologie, soutenu le 15 mars 2002 à la faculté de médecine de Nantes.
86. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. Laryngoscope 1994;104(5 Pt 1):523-7.
87. 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.
88. Green GE, Bauman NM, Smith RJ. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. Otolaryngol Clin North Am 2000;33(1):187-207.
89. 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
90. Alkotob ML, Budev MM, Mehta AC. Recurrent respiratory papillomatosis. J Bronchol Intervent Pulmonol 2004;11:132-9.

91. Naren N. Venkatesan, MD, Harold S. Pine, MD, and Michael P. Underbrink. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2012 June ; 45(3): 671–ix
93. Soldatski IL, Onufrieva EK, Steklov AM et al (2005) Tracheal, bronchial, and pulmonary papillomatosis in children. *Laryngoscope* 115:1848–1854
94. Foster Tochukwu 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
95. G. ONDZOTTO, J. GALIBA, B. KOUASSI, F. EHOUE. LA PAPILLOMATOSE LARYNGEE : INTERET D'UN DIAGNOSTIC PRECOCE, A PROPOS DE 7 CAS DIAGNOSTIQUES AU CHU DE BRAZZAVILLE, CONGO
96. Cole RR, Myer CM, 3rd, Cotton RT. Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* 1989;11(3):226-30.
97. YUAN. H, Zhou D, Wang J, Schlegel R. 2013. Divergent human papillomavirus associated with recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Genome Announc.* 1(4):e00474-13. doi:10.1128/genome A.00474-13
98. Cook JR, Hill DA, Humphrey PA, Pfeifer JD, El-Mofty SK. Squamous cell carcinoma arising in recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement: emerging common pattern of clinical features and human papillomavirus serotype association. *Mod Pathol* 2000;13:914–8.
99. VINCENT R. BONAGURA, LYNDIA 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

100. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987;97: 678–85
101. 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
102. 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
103. 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.
103. Bonagura VR, Siegal FP, Abramson AL, et al. Enriched HLA-DQ3 phenotype and decreased class I major histocompatibility complex antigen expression in recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994;1:357–60.
104. Bonagura VR, Hatam L, DeVoti J, Zeng F, Steinberg BM. Recurrent respiratory papillomatosis: altered CD8(+) T-cell subsets and T(H)1 / T(H)2 cytokine imbalance. *Clin Immunol* 1999;93: 302–11.
105. DeVoti JA, Steinberg BM, Rosenthal DW, et al. Failure of gamma interferon but not interleukin- 10 expression in response to human papillomavirus type 11 e6 protein in respiratory papillomatosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11:538–47.
106. Bonagura VR, Du Z, Ashouri E, Luo L, Hatam LJ, DeVoti JA, et al. Activating killer cell immunoglobulin- like receptors 3DS1 and 2DS1 protect against developing the severe form of recurrent respiratory papillomatosis. *Hum Immunol* 2009; 71:212–9.

107. Cogliano V, Baan R, Straif K, et al. Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol.* 2005; 6(4):204. [PubMed: 15830458]
108. zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. *Proc Assoc Am Physicians.* 1999; 111(6):581–7. PubMed: 10591087
109. 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. [PubMed: 12239337]
110. (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. [PubMed: 15861133].
111. 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. [PubMed: 9426450]
112. 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. [PubMed: 10487758]
113. Jackson S, Harwood C, Thomas M, et al. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Dev.* 2000; 14(23):3065–73. [PubMed: 11114894]
114. Filippova M, Parkhurst L, Duerksen-Hughes PJ. The human papillomavirus 16 E6 protein binds to Fas-associated death domain and protects cells from Fas-triggered apoptosis. *J Biol Chem.* 2004; 279(24):25729–44. [PubMed: 15073179]

115. 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. [PubMed: 15150558]
116. 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. [PubMed: 16507364]
117. 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. [PubMed: 14982671]
118. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA*. 2007; 297(8):813–9. [PubMed: 17327523]
119. 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. [PubMed: 16572039]
120. 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. [PubMed: 12681865].
121. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, et al. Transplacental transmission of human papillomavirus. *Viol J*. 2008; 5:106. [PubMed: 18817577]
122. 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

123. 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.
124. 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. [PubMed: 14695959]
125. Wang X, Zhu Q, Rao H. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Chin Med J (Engl)*. 1998; 111(8):726–7. [PubMed: 11245028]
126. 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. [PubMed: 9464728]
127. 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. [PubMed: 10214817]
128. 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.
129. Hallmo P, Naess O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;248(7):425-7.
130. Abramson AL, DiLorenzo TP, Steinberg BM. Is papillomavirus detectable in the plume of laser-treated laryngeal papilloma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(5):604-7.

131. Taru Ilmarinen • Eeva Auvinen • Eija Hiltunen-Back • Annamari Ranki • Leena-Maija 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
132. Chipps BE, McClurg FL, Jr., Freidman EM, Adams GL. Respiratory papillomas: presentation before six months. *Pediatr Pulmonol* 1990;9(2):125-30.
133. Shapiro AM, Rimell FL. Tracheotomy in children with juvenile -onset recurrent respiratory papillomatosis: The children's Hospital of Pittsburgh experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 1-5.
134. Erisen L, Fagan JJ, Myers EN. Late recurrences of laryngeal papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122(9):942-4.
135. Klozar J, Taudy M, Betka J, Kana R (1997) Laryngeal papilloma precancerous condition? *Acta Otolaryngol Suppl* 527:100-102
136. Jeong WJ, Park SW, Shin M et al (2009) Presence of HPV type 6 in dysplasia and carcinoma arising from recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* 31:1095–1101
137. Preuss SF, Klusmann 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
138. Huebbers CU, Preuss SF, Kolligs J, Vent J, Stenner M, et al. (2013) Integration of HPV6 and Downregulation of AKR1C3 Expression Mark Malignant Transformation in a Patient with Juvenile-Onset Laryngeal Papillomatosis. *PLoS ONE* 8(2): e57207
139. DiMarco AF, Montenegro H, Payne CB, Jr, Kwon KH. Papillomas of the tracheobronchial tree with malignant degeneration. *Chest* 1978;74:464–5).

140. Katsenos S, Becker HD (2011) 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* 4:162–171
141. Li YJ, Tsai YC, Chen YC, Christiani DC. Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2009;36:542–52.
142. Yukihiro Hasegawa,*, Nobuyuki Sato, Hiromichi Niikawa, Satoshi Kamata, Seiya Sannohe, Hidekachi Kurotaki, Taisuke Sasaki and Akio Ebina. Lung Squamous Cell Carcinoma Arising in a Patient with Adult-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(1)78–82
143. 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.
144. Reidy PM, Dedo HH, Rabah R, Field JB, Mathog RH, et al. (2004) Integration of Human Papillomavirus Type 11 in Recurrent Respiratory Papilloma- Associated Cancer. *Laryngoscope* 114: 1906–1909
145. Szyszko T, Gnanasegaran G, Barwick T, Breen R, Cane P, Rankin S. Respiratory papillomatosis of lung and F-18 FDG PET-CT. *Clin Nucl Med* 2009;34:521–2.
146. Hermann JS, Pontes P, Weckx LL, Fujita R, Avelino M, Pignatari SS. Laryngeal sequelae of recurrent respiratory papillomatosis surgery in children. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(2):204-8.
147. Dedo HH, Yu KC. CO(2) laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope.* 2001;111(9):1639-44.
148. 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.

149. Rowe M, Tunkel D. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis in children with the microdebrider. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;112(1):7-10. PMID: 12537050
150. Saleh EM. Complications of treatment of recurrent laryngeal [Papillomatosis with the carbon dioxide laser in children. *J Laryngol Otol*. 1992;106(8):715-8
151. 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. p.177-84
152. Lee JH, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis: pathogenesis to treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;13(6):354-9
153. Zeitels SM, Franco RA Jr, Dailey SH, Burns JA, Hillman RE, Anderson RR. Office-based treatment of glottal dysplasia and papillomatosis with the 585-nm pulsed dye laser and local anesthesia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2004;113:265–276.
154. Rees CJ, Postma GN, Koufman JA. Cost savings of unsedated office-based laser surgery for laryngeal papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007; 116:45–48
155. Lin Bo, Bing Wang, Shi-Yu Shu Anesthesia management in pediatric patients with laryngeal papillomatosis undergoing suspension laryngoscopic surgery and a review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 75 (2011) 1442–1445
156. SHAO-QING LI, JUN-LIANG CHEN, HAI-BIN FU, JING XU AND LIAN-HUA CHEN. Airway management in pediatric patients undergoing suspension laryngoscopic surgery for severe laryngeal obstruction caused by papillomatosis

157. R. Orr et coll. Anesthesia for microlaryngoscopy, *Paediatr. Anesth.* 15 (1) (2005) 81
158. K. Crocker, A.E. Black, Assessment and management of the predicted difficult airway in babies and children, *Anesth. Intensive Care Med.* 10 (4) (2009) 200–205
159. Y. Jaquet, P. Monnier, G. Van Melle, P. Ravussin, D.R. Spahn, M. Chollet Rivier, Complications of different ventilation strategies in endoscopic laryngeal surgery: a 10-year review, *Anesthesiology* 104 (1) (2006) 52–59.
160. Theroux MC, Grodecki V, Reilly JS et al. Juvenile laryngeal papillomatosis: scary anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 1998; 8: 357.
161. Weisberger EC, Emhardt JD. Apneic anesthesia with intermittent ventilation for microsurgery of the upper airway. *Laryngoscope* 1996; 106(9 Pt 1): 1099–1102
162. 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
163. Schraff S, Derkay CS, Burke B et al (2004) American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:1039–1042
164. 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):976-82
165. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope.* 2003; 113(9):1583–7. PubMed: 12972938

166. Naiman AN, Ceruse P, Coulombeau B, et al. Intralesional cidofovir and surgical excision for laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope*. 2003; 113(12):2174–81. PubMed: 14660923
167. 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.
168. Kimberlin DW. Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Antiviral Res*. 2004;63(3):141-5
169. Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265(8):871-9.
170. Pudzuhn A, Welzel C, Bloching M, Neumann K. Intralesional Cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007; 264(1):63-70
171. 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
172. Chadha NK. Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis: Systematic review of efficacy and safety. *J Laryngol Voice* 2011; 1: 22–26
173. Gillen D. Direct healthcare professional communication regarding serious adverse reactions following off-label use of Vistide. Jan 12, 2011
174. Gi RE, Dietz A, Djukic V, et al. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis and adverse reactions following off-label use of cidofovir (Vistide). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:361–362]
175. Giles BL, Seifert B. CR12/339--Nebulized cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis: a case report. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S330

176. 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. PMID: 21493248
177. Gaël Deplanque, Joseph Gligorov. Anti-angiogéniques et tumeurs rares. *VEGF Actu* N° 24 • Octobre 2011
178. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, et al. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(10):627-34. PMID: 22097147
179. Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau gGmbH, Klinik für Innere Medizin II. Treatment of Respiratory Papillomatosis - A Case Report on Systemic Treatment with Bevacizumab. 2009, vol. 63, no07, pp. 387-389
180. BEST Simon R. ; FRIEDMAN Aaron D. ; LANDAU-ZEMER Tali ,et al. Safety and Dosing of Bevacizumab (Avastin) for the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *The annals of otology, Rhinology and laryngology;* 2012, vol. 121, n°9, pp. 587-593
181. Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. Juvenile laryngeal papillomatosis--immunisation with the polyvalent vaccine gardasil. *Laryngorhinootologie.* 2008;87(11):796-9. PMID: 18759217.]
182. Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination? *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134 Suppl 2:S100-2
183. 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. PMID: 21220258.

184. Ramet J, van Esso D, Meszner Z.; European Academy of Paediatrics Scientific Working Group on Vaccination. Position paper--HPV and the primary prevention of cancer; improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr.* 2011;170(3):309-21
185. Dolmans DE, Fukumura D, Jain RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3(5):380–7. [PubMed: 12724736]
186. Dougherty TJ, Gomer CJ, Henderson BW, et al. Photodynamic therapy. *J Natl Cancer Inst.* 1998; 90(12):889–905. [PubMed: 9637138]
187. Shikowitz MJ, Abramson AL, Steinberg BM, et al. Clinical trial of photodynamic therapy with mesotetra (hydroxyphenyl) chlorin for respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131(2):99–105. [PubMed: 15723939]
188. Lee RG, Vecchiotti MA, Heaphy J, et al. Photodynamic therapy of cottontail rabbit papillomavirus-induced papillomas in a severe combined immunodeficient mouse xenograft system. *Laryngoscope.* 2010; 120(3):618–24. [PubMed: 20091778]
189. 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
190. O'Shea M, Bassaganya-Riera J, Mohede IMC: Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr* 2004, 79:1199S–1206S
191. Das UD: Essential fatty acids and acquired immunodeficiency syndrome. *Med Sci Monit* 2005, 11:206–211.
192. Louw L, Seedat R, Claassen A: HPV-induced recurrent laryngeal papillomatosis: fatty acid role-players. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008, 17:208–211

193. De Voti JA, Steinberg BM, Rosenthal DW, Hatam L, Vambutas A, Abramson AL, Shikowitz MJ, Bonagura VR: Failure of gamma interferon but not interleukin-10 expression in response human papillomavirus type E6 protein in respiratory papillomatosis. Clin Diag Lab Immunol 2004, 1:538–547.
194. Snowden T, Thompson J, Horwitz E, Stocks RS: The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. Laryngoscope 2001, 111:404–408.
195. Borkowski G, Sommer P, Stark T, et al. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1999; 256(7):370–2. [PubMed: 10473833]
196. McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2005; 69(5):597–605 [PubMed: 15850681].
197. 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. [PubMed: 12439156]
198. Lindman JP, Gibbons MD, Morlier R, Wiatrak BJ. Voice quality of prepubescent children with quiescent recurrent respiratory papillomatosis. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2004;68:529–536.
199. Lindman JP, Lewis LS, Accortt N, Wiatrak BJ. Use of the Pediatric Quality of Life Inventory to assess the health-related quality of life in children with recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2005;114:499–503
200. Taru Ilmarinen, MD; Helja Nissila, MA; Heikki Rihkanen, MD, PhD; Risto P Roine, MD, PhD; Petra Pietarinen-Runtti, MD, PhD; Anne Pitkäranta, MD, PhD; Leena-Maija Aaltonen, MD, PhD. Clinical Features, Health-Related Quality of Life, and Adult Voice in Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis; Laryngoscope, 121:846–851, 2011