



PLAN



Introduction	2
Patients et méthodes.....	5
Résultats :.....	8
I-Résultats épidémiologiques	9
II-Résultats cliniques	11
III-Résultats para-cliniques	13
IV-Etude anatomopathologique	14
V-prise en charge	16
VI- Evolution	17
Discussion	20
I- Définitions	21
II- Historique	21
III-Epidémiologie	22
IV-Etude anatomopathologique	22
V-Etiopathogénie : différentes théories	26
VI-Diagnostic	32
A-Diagnostic positif	32
B-Diagnostic différentiel	41
VII-Prise en charge	44
VIII-Indications	67
IX-Evolution pronostic	68
X-prévention	74
Conclusion	77

Résumés	79
Bibliographie	82
Annexes	92

La papillomatose laryngée à propos de 20cas



INTRODUCTION



• La papillomatose laryngée est une affection récidivante d'origine virale causée par Humain papillomavirus (HPV) et responsable d'une lésion tumorale bénigne de type papillaire de nature malpighienne, développée aux dépend de la muqueuse laryngée mais pouvant toucher tout l'axe respiratoire et digestif. Bien qu'histologiquement bénigne, cette maladie engendre un risque vital du fait de son potentiel obstructif et dégénératif.

Elle touche tous les âges, avec une recrudescence entre 2 et 4 ans. Avec une prédominance masculine.

Cliniquement, elle se manifeste par une dysphonie chronique, pouvant évoluer vers une dyspnée qui peut nécessiter une trachéotomie. L'évolution est essentiellement marquée par les récidives de papillomes malgré les traitements itératifs aboutissant à des séquelles fonctionnelles éventuelles.

La papillomatose laryngée pose peu de difficulté diagnostique, tant sur le plan clinique qu'histologique. L'aspect papillomateux observé dans les rares épithéliomas laryngés infantile, justifie toujours l'examen anatomo-pathologique.

Si le diagnostic est aisé, la problématique posée par la papillomatose laryngée est étiopathogénique et thérapeutique. La responsabilité de l'HPV est démontrée, les recherches récentes tentent de préciser le rôle précis de sa pathogénicité et celui de l'immunité qui en découle pour pouvoir envisager de nouveaux traitements. Le traitement des papillomes repose sur la microchirurgie laryngée couplée ou non au laser.

De nombreux traitements curatifs, visant l'infection par l'HPV, ont été proposés dans les dix dernières années avec des résultats prometteurs pour la plupart.

L'objectif de notre étude est de discuter les différents aspects diagnostics, thérapeutiques et les modes évolutifs de la papillomatose laryngée sur une série de 20 cas.



I. Méthodes d'études :

Il s'agit d'un travail rétrospectif portant sur une série de 20 cas de papillomatoses laryngées colligée au service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHU Mohamed VI Marrakech, Sur une période de sept ans allant du premier janvier 2003 jusqu'au 30 Décembre 2009.

Pour réaliser ce travail nous avons préparé des fiches d'exploitations sur lesquelles nous avons relevé des données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques à partir des dossiers médicaux et des registres opératoires.

Les données évolutives ont été recueillies après la convocation des malades.

1- Etude clinique :

Tous nos patients ont fait l'objet d'un examen clinique complet :

Identité, antécédents personnels et familiaux, les circonstances de découverte, les signes fonctionnels, un examen ORL complet et un examen général.

2- Exploration endoscopique laryngée

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

3- L'examen anatomopathologique

Tous nos malades ont bénéficié d'un examen anatomopathologique qui a permis la confirmation histologique de la papillomatose laryngée.

4- Les données thérapeutiques

On a eu recours dans tous nos cas de papillomatose laryngée à l'épluchage de la muqueuse laryngée par des instruments de microchirurgie laryngée, au cours de la laryngoscopie directe en suspension avec utilisation du microscope opératoire, ou parfois d'endoscope rigide à 0°.

5- Evolution :

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



RESULTATS



I. Résultats épidémiologiques :

1 – Fréquence

L'incidence annuelle moyenne de papillomatose laryngée dans notre service était de 3,5 nouveaux cas par an, Ainsi la papillomatose laryngée a constitué 1% de l'activité du bloc opératoire.

1.2 Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de nos patients était de 30 ans (avec des âges extrêmes entre de 2an et 74ans)

La répartition selon l'âge est la suivante :

0 – 2 ans : un seul cas

2 – 15 ans : 12 cas

15– 30 ans : aucun cas

30–60 ans : 5 cas

Supérieure à 60 ans : 2 cas

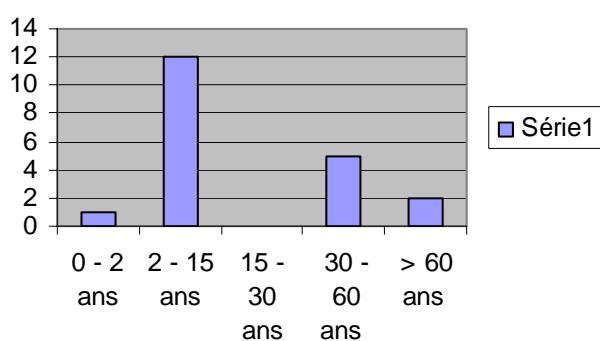


Figure 1 : Répartition selon l'âge

1.3 La répartition selon le sexe

Le sexe masculin était prédominant :

- 12 cas de sexe masculin
- 8 cas de sexe féminin

Avec un sex-ratio de 1,5

La figure ci-dessous montre la répartition du sexe

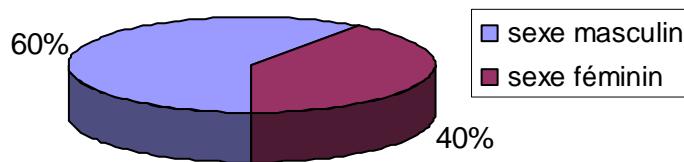


Figure 2 : La répartition selon le sexe

1.4 L'origine géographique et le Niveau socio-économique

La majorité des malades était issue de la ville de Marrakech et ses régions et des villes du sud

Le tableau ci-dessous résume les origines géographiques des patients :

Tableau N° I : Répartition géographique des patients

Ville	Nombre de cas
Marrakech et ses régions	13 cas
Safi	01 cas
Ouarzazate	01 cas
Agadir	01 cas
El-Jadida	01 cas
Essaouira	01 cas
Taounate	01 cas
Errachidia	01 cas

1.5 Le niveau socio-économique

Tous les malades avaient un niveau socio-économique bas, et ils étaient d'un milieu social défavorisé.

II. Les résultats cliniques

1. Les antécédents pathologiques

Nous avons retrouvé dans un seul cas, un facteur de risque. Il s'agissait de condylomes vénériens génitaux chez la mère d'un enfant âgé de 2 ans, accouché par voie basse.

La recherche d'autres antécédents pathologiques qui plaident en faveur de la papillomatose laryngée, tel le mode d'accouchement, les rapports sexuels oro-génitaux et les facteurs infectieux locaux ont été sans particularités.

2. Les signes fonctionnels :

La symptomatologie fonctionnelle a commencé dans 100% des cas par une dysphonie chronique, associé à une dyspnée laryngée chez 17 malades (85%).

- dyspnée sévère chez 2 malades et qui a nécessité une trachéotomie en urgence.
- dyspnée modérée chez 11 malades.
- La dyspnée légère chez 4 malades.

Le stridor a été noté chez 2 patients.

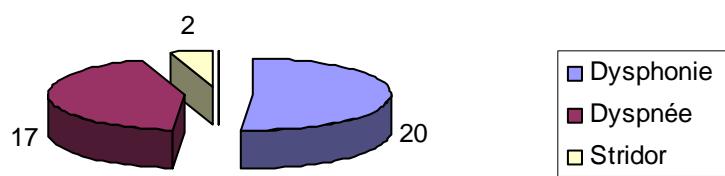


Figure 4 : Les signes fonctionnels

3. L'examen ORL

3-1 La laryngoscopie indirecte :

La laryngoscopie indirecte a pu objectiver chez 7 patients des lésions de papillomatose laryngée sous forme de tumeur framboisée, chez le reste des patients cet examen a été gêné par le reflexe nauséux.

3.2 La nasofibroscopie :

La nasofibroscopie a été réalisé chez tous les patients, elle a mis en évidence des lésions de papillomatose laryngée de l'étage glotto-sus glottique, sous forme de lésions framboisées, roses-grisâtres.



Figure5 des lésions de papillomatose laryngée au cours d'une nasofibroscopie

3.3 L'examen de la cavité buccale :

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

3-4 L'examen des fosses nasales :

Cet examen n'a pas montré de lésions papillomateuses au niveau des orifices narinaires, ni au niveau de la muqueuse des fosses nasales.

3.5 L'examen cervical :

L'examen cervical a révélé des adénopathies jugulo-carotidiennes bilatérales mobiles, ne dépassant pas 1 cm de grand axe, avec une peau en regard saine, chez six patients.

Le reste de l'examen ORL a mis en évidence une perforation tympanique chez un seul malade.

4. L'examen pleuro-pulmonaire

L'examen pleuro-pulmonaire n'a pas détecté des signes cliniques en faveur d'une localisation trachéo-bronchique.

5. L'examen somatique :

L'examen des autres appareils a révélé chez un patient une craniosténose pour laquelle il a été pris en charge au service de neurochirurgie. L'examen cardio-vasculaire et abdominal, ainsi que le reste de l'examen somatique ont été sans particularités.

III. Les résultats paracliniques :

1. Les résultats de la laryngoscopie directe à l'admission :

- Tous les patients ont bénéficié d'une laryngoscopie directe dans le but de faire un bilan lésionnel et une biopsie de la lésion pour confirmer le diagnostic.
- Chez 19 malades (95%), les lésions étaient localisées au niveau des 2/3 antérieures des cordes vocales.
- Une seule localisation au niveau trachéale a été retrouvée.
- L'aspect macroscopique des lésions au cours de la laryngoscopie directe a montré dans tous les cas une tumeur arborescente, en touffe, brillante, rose et friable.

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

Tableau II : Les différentes localisations laryngées des papillomes

La localisation laryngée	Le nombre des cas
L'étage glottique :	
• Les cordes vocales :	19 cas
• La commissure antérieure	06 cas
• La commissure postérieure	04 cas
L'étage sus glottique	09 cas
L'étage sous glottique	04 cas



Figure7 : laryngoscopie directe en suspension

2. L'imagerie :

Le scanner cervical a été fait chez 2 patients :

- Chez un patient dont l'examen anatomo-pathologique a révélé un carcinome épidermoïde sur papillomatose dégénérée, la TDM a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension.
- Chez une autre patiente qui avait une atteinte trachéale. la TDM a été réalisée pour confirmer cette localisation.

IV. L'étude anatomo-pathologique

L'étude anatomo-pathologique a été faite de manière systématique chez tous nos patients avant le traitement pour confirmer le diagnostic de papillomatose laryngée.

Elle a été réalisée aussi systématiquement après chaque épluchage.

Sur le plan macroscopique la papillomatose laryngée s'est présenté sous forme d'une tumeur arborescente en touffe, friable rose-grisâtre, sessile et parfois pédiculée.

Sur le plan microscopique les termes décrivant les anomalies histologiques et cytologiques ont été sensiblement les mêmes. Un épithélium malpighien (*pavimenteux stratifié*) formant des lésions exophytiques était toujours mis en évidence avec selon les prélèvements un certain degré d'hyperplasie, de parakératose, d'hyperacanthose, de dysplasie.

Aussi l'étude anatomo-pathologique a conclue à un papillome corné dans un seul cas et à une papillomatose floride avec début de kératinisation dans 3 cas.

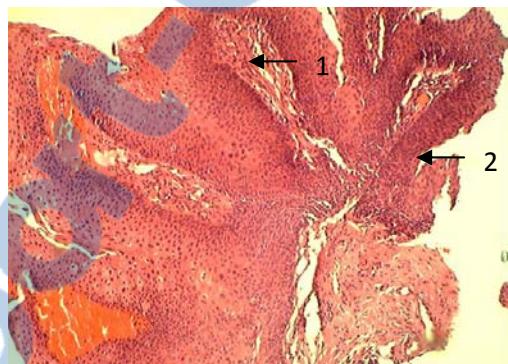


Figure 8: Coupe histologique d'une papillomatose avec une hyperplasie (flèche 1) associée à une parakératose (flèche 2)

V. La Prise en charge

1- Médicale :

1-1 Les antibiotiques :

L'utilisation des antibiotiques a été faite en cas d'infection respiratoire associée, à base d'Amoxicilline-acide clavulanique.

1-2 Les corticoïdes :

Une corticothérapie de courte durée à la dose de 1 mg/kg/j a été utilisé chez les patients dyspnéiques (17 malades) avant toute prise en charge et de façon systématique en postopératoire.

2- Chirurgicale :

1-1 La trachéotomie :

- La trachéotomie a été réalisée chez 14 patients, dont 2 en urgence extrême. Dans tous les cas elle a été faite après mise en condition du patient devant une dyspnée laryngée modérée
- La trachéotomie a concerné 12 enfants et 2 adultes.

1-2 L'anesthésie :

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

Au bloc opératoire tous les patients ont bénéficié d'un monitorage cardiaque et oxymétrique, avec une voie veineuse. Les protocoles d'anesthésie étaient en fonction de l'âge des patients :

- Chez les enfants : après la prise de la voie veineuse :

➤ L'induction a été faite par sévoflurane à 6 mac

- Puis administration de 2 gamma/ kg du Fentanyl
- Enfin administration de 5mg/ kg du Diprivan
- Le Protocole est maintenu par l'Halothane
- Chez les Adultes : après la prise de la voie veineuse
 - L'induction a été faite par l'administration de 300 gamma du Fentanyl
 - Puis administration de 3mg/ kg du Diprivan
 - Enfin injection du curare à raison de 0,1 mg/kg
 - Ce protocole est maintenu par soit le Fluothane ou l'Halothane

L'intubation a été faite par l'orifice de trachéotomie chez 14 patients, alors que 6 de nos patients (non trachéotomisés) ont eu une intubation par une sonde orotrachéale de petit calibre, permettant le partage des voies aéro-digestives supérieures.

1-3 La microchirurgie laryngée

- Le matériel :
 - Un laryngoscope
 - Une table maintenue d'un système n'appuyant pas sur le thorax (la suspension)
 - Des micro pinces adaptées à la chirurgie laryngée, pour l'exérèse des papillomes.
- La technique opératoire :
 - i. La position des patients : en décubitus dorsal, avec mise en place du système de la laryngoscopie directe en suspension.
 - ii. Mise en place de microscope opératoire.
 - iii. Epluchage utilisant des micro-pinces pour enlever les touffes de papillomes en respectant les structures nobles des cordes vocales, ainsi :
- Tous les malades ont bénéficié d'un épluchage aux micro-instruments de microchirurgie laryngée, au cours de la LD en suspension sous microscope.
- Un seul cas de papillomatose trachéale a été traité par la cidofovir à une dose de 0,8mg/kg.

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



Figure 9 : le matériel d'épluchage



Figure 10 : Des fragments de lésions papillomatose laryngée

Le nombre de séances d'épluchage était variable et allait de 1 à 7 séances par patient en fonction de l'extension de l'atteinte et le profil récidivant, ainsi on a réalisé :

- 7 épluchages dans un seul cas (obs. N°11)
- 4 épluchages dans un seul cas (obs. N°1)
- 3 épluchages dans 3 cas (obs. N°2, 3, 17)
- 2 épluchages dans 11 cas (obs. N°4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 19)
- 1 seul épluchage dans 4 cas (obs. N°10, 16, 18, 20)

Le délai entre les séances a été variable entre 1 mois et 2 ans avec un délai moyen de 9 mois.

1-4 La Surveillance

a. Le but :

- gueter la récidive
- vérifier la liberté des voies aérienne.
- Sevrage de la canule de trachéotomie

b. les moyens :

- La clinique : les signes fonctionnels, la dyspnée et la dysphonie
- La nasofibroscopie : recherche de récidive et de complications de la microchirurgie.

c. Le rythme de surveillance :

Tous les patients ont été surveillé au rythme suivant : j15 postopératoire, J30, et chaque mois pendant 3 mois, puis tous les 3 mois pendant 6 mois et après tous les 6 mois/ an et par la suite une fois/an.

VI. Evolution

1. Sur le plan fonctionnel :

- ❖ La dyspnée a été résolue chez tous nos patients après les séances d'épluchages.
- ❖ La dysphonie a persisté chez 4 patients par atteinte de l'organe vocal au cours des séances d'épluchages. Ces atteintes étaient sous forme des petites encoches au niveau des bords libres des cordes vocales.

2. Sur le plan anatomique :

2-1 La rémission complète :

- On a défini les malades en rémission complète, tous les patients dont l'aspect du larynx ne montre pas de lésions papillomateuses, avec une muqueuse intacte sur des contrôles nasofibroscopiques répétés après 2 séances d'épluchages.

Le tableau ci-dessous montre les malades en rémission complète avec le recul :

Tableau ** : Les malades en rémission complète avec le recul

Les observations	Le nombre de séances d'épluchage	Le recul
Obs. N°10	une seule séance	6 ans et 5 mois
Obs. N°16	une seule séance	3 ans et 9 mois
Obs. N° 18	une seule séance	5 ans et 4 mois
Obs. N°20	une seule séance	3 ans et 6 mois

2-2 Les récidives :

On a distingué dans notre étude 2 types de récidives :

- ❖ Rapprochées : la durée entre le 1^{er} épluchage et la 1^{ère} récidive ne dépasse pas une année.
- ❖ Tardives : la 1^{ère} récidive survient au moins une année après le 1^{er} épluchage.

Durant notre étude :

- 13 patients (65%) ont présenté des récidives rapprochées.
- 3 patients (15%) ont présenté des récidives tardives
- 4 patients n'ont pas présenté de récidive

Le diagramme ci-dessous montre les résultats thérapeutiques :

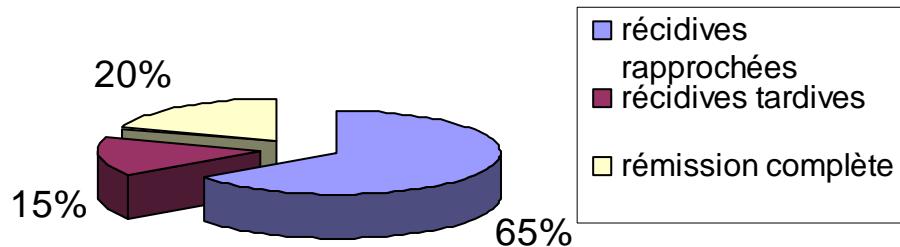


Figure 12 : Les résultats thérapeutiques

3. La décanulation :

Tous les patients trachéotomisés ont pu être décanulé avec des délais variables :

- 1 mois et demi : 1 cas
- 2 mois : 3 cas
- 5 mois 1 cas
- 7 mois : 5 cas
- 1 an : 3 cas
- 2 ans : 1 cas

VII. Les complications :

1. L'extension trachéale de la papillomatose laryngée :

Elle a été observée chez une seule patiente révélée par une légère dyspnée, confirmée par une TDM cervicale. La patiente a été traitée injection de cidofovir à dose de 0,8mg/kg par l'orifice de trachéotomie.

2. Une dégénérescence maligne de la papillomatose laryngée

Elle a été observée chez un seul malade. Ce patient a bénéficié de 3 séances d'épluchages (pendant 5 ans), dont la 3ème a mis en évidence des lésions suspectes à la

laryngoscopie directe, avec à l'examen anatomopathologique de la biopsie réalisée, un carcinome épidermoïde. Il a bénéficié d'une chirurgie carcinologique.

3. les infections broncho pulmonaires :

Tel les bronchites et les broncho-pneumopathies postopératoires, ont été observés chez 7 malades, et qui ont régressé sous traitement médical à base d'antibiotiques (amoxicilline-acide clavulanique) et de fluidifiants.



DISCUSSION

I. Définitions

Le papillome a une définition histologique. Il s'agit d'une prolifération tumorale bénigne d'un épithélium malpighien. En d'autres termes d'une hyperplasie papillomateuse hyperkératosique ou encore papillomatose cornée. Ils se présentent 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], [2]. L'identification de koïlocytes (cellules vacuoles 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, on peut trouver : papillomatose orale floride, papillomatose juvénile, papillomatose juvénile de l'adulte, papillomes cornés, papillomatose laryngée, papillomatose respiratoire.

Chez les anglophones ces différents termes sont retrouvés et notamment: Juvénile Onset Respiratory Recurrent Papillomatosis (JORRP) qui s'oppose à l'Adult Onset RRP [3].

La terminologie classique franco- ou anglophone mélange donc des critères histologique, évolutif et d'âge de survenue créant une confusion de classification.

Des termes plus simples comme « Recurrent Respiratory Papillomatosis » [4] ou « Papillomatose laryngée » [5] semblent parfois préférés mais sont plus fréquemment utilisés chez les anglophones.

II. Historique

La papillomatose laryngée a été décrite la première fois au 17eme siècle par Marcellus Donnalus sous le terme de « verrues de la gorge ».

Ce n'est qu'au 19eme siècle (1871) que Sir Morell Mackensie la différencie des autres lésions bénignes du larynx ; en inventant le terme papillomatose laryngée.

L'origine virale, s'elle fut évoquée dès 1923 par Ullmann, ne fut mise en évidence qu'en 1982 par Mounts et en 1983 par Batsakis.

III. Epidémiologie :

La maladie est présente partout dans le monde, sans prédominance ethnique [11].

Son incidence est difficile à chiffrer. Nous ne disposons que de quelques études épidémiologiques. Quick [12], en 1978, parlait d'une incidence chez l'enfant de 7/100 000 ; des études américaines plus récentes avancent une incidence de 5 000 à 25 000 cas de papillomatose laryngée aux États-Unis [13]. Cristensen [14] faisait état de 0,2 à 0,7 cas pour 100 000 habitants en 1994 en Suède, et Bomholt [15] de 0,6 cas pour 100 000 habitants en 1998 au Danemark. Nous pourrons bientôt disposer de chiffres plus précis, tout au moins chez l'enfant, car les États-Unis ont mis en place, un observatoire des cas de papillomatose laryngée chez l'enfant dont les 1ere résultats parlent d'une incidence de 0,6 cas pour 1000000 habitants en 2005 [23]

Dans notre pays on a pas encore une idée globale sur son incidence vu les contraintes techniques qui empêchent d'aboutir à des résultats concrètes de sa fréquence mais vu que le nombre des malades qu'on a accueilli dans notre structure pendant les 8 dernières années se rapproche du nombre des séries internationaux, on peut grossièrement les comparer a celles des pays francophones dont la fréquence est estimés a 4,3 pour 100000 habitants.

IV. Anatomopathologie

Les papillomes sont d'une manière générale des tumeurs bénignes pouvant apparaître sur la peau ou les muqueuses.

La papillomatose laryngée siège principalement au niveau de l'endolarynx, et tout particulièrement l'étage glottique, cependant d'autres localisations à l'arbre respiratoire ont été décrites, en particulier trachéales mais aussi beaucoup plus diffuses, broncho-

pulmonaires notamment. Elle peut d'emblée simultanément toucher plusieurs niveaux du tractus de l'arbre respiratoire, voir même digestif supérieure. Donc c'est une maladie respiratoire diffuses, à foyers multiples dans laquelle l'atteinte laryngée prédomine.

Etude macroscopique

La papillomatose laryngée se présente sous forme de tumeur d'aspect arborescent, en touffe. Cette prolifération molle, friable, brillante, rose-grisâtre, sessile ou pédiculée n'atteint que les constituants de la muqueuse, alors que le chorion et la muscleuse sont respectés.

Etude microscopique

➤ **En microscopie optique** : la papillomatose peut être Sessile ou pédiculé :

- Le papillome pédiculé

Présente un réseau conjonctivo-vasculaire plus ou moins ramifié qui s'entoure d'un épithélium malpighien hyper-acanthosique. Les couches basales sont régulières et la surface montre une couche kératosique ou parakératosique observée en surface des végétations, des touffes.

Les cellules sont régulières avec des mitoses rares et dispersées. Le stroma sous-jacent est discrètement épaissi avec des nappes de cellules inflammatoires.

Les remaniements inflammatoires sont souvent importants associant l'œdème et infiltration lympho-plasmocytaire au niveau de l'axe conjonctivo-vasculaire.

Les lymphocytes et les polynucléaires peuvent parfois dissocier les constituants de l'épithélium, des exulcrations sont également décelable mais ces deux aspects, témoignant de l'inflammation de l'épithélium malpighien.

La basale est toujours intacte, le chorion non envahi, et on ne retrouve jamais de monstruosité cellulaire dans le stroma simple.

- o Le papillome sessile

Il se différencie difficilement de l'hyperplasie muqueuse qui est une atteinte de la sous muqueuse, infiltrée d'éléments inflammatoires. Ce papillome sessile enfonce parfois des digitations grêles et longues dans le stroma.

Malgré tout, le pathologiste reste souvent hésitant, non seulement sur la biopsie mais même après coupe en séries de la pièce opératoire ; selon les laboratoires les réponses peuvent être différentes. Mais la clinique doit rester souveraine, car le type d'intervention à proposer sera différent selon qu'il s'agit d'un cancer ou d'un papillome bénin [8].

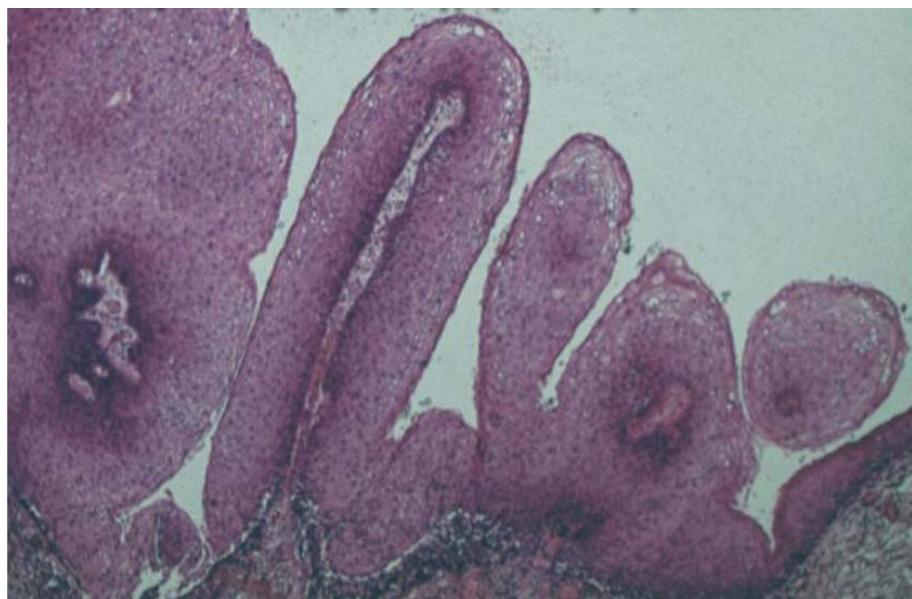


Figure 10 : Aspect histologique typique de papillomatose laryngée avec un épithélium festonné autour des axes conjonctivo-vasculaire



En microscopie électronique

Différentes travaux tentent depuis 1964 à prouver l'existence d'une pathologie virale.

Ces particules virales, analogues à celles rencontrées dans les verrues planes ou les condylomes, sont retrouvées dans 20% des cas.

Il s'agit des éléments arrondis, de 0,3 à 0,5 µm de diamètre qui siègent dans les cellules de la couche superficielle de l'épithélium.

Les particules sont retrouvées dans le noyau de la cellule et s'agencent en cristaux, ce qui fait identifier à la famille des papovavirus.

D'autres modifications cellulaires, nucléaires ou cytoplasmiques (figure 7), sont retrouvées : cytoplasme abondant, substance glycogène-like dans les cellules basales, mitochondries nombreuses. Ces modifications n'ont aucun caractère spécifique et témoignent de troubles métaboliques importants.

Les papillomes sont classiquement présentés comme des tumeurs bénignes du larynx, ayant un aspect macroscopique et histologique bien différent des papillomatoses, ne dégénérant pas et ne posant pas de problème de récurrence [16].

Le terme de papillome corné est souvent employé en opposition à la papillomatose laryngée juvénile [17], faisant ainsi disparaître toute considération anatomopathologique au profit du caractère multiple et récidivant de la papillomatose. Cependant des études récentes ont montré qu'il n'y a aucune différence ni histologique ni virale entre les papillomes isolés et les papillomes multiples [2], [18]. La seule différence entre les papillomes isolés et les papillomatoses est donc le nombre de lésions et une tendance à évoluer favorablement.

V. Etiopathogénie : différentes théories

L'étiopathogénie reste encore très incertaine, malgré les travaux effectués. Certaines étiologies sont importantes à connaître, car certaines d'entre elles étaient à l'origine de diverses thérapeutiques.

1. La théorie virale : le rôle de l'HPV

1.1. Généralités :

Le virus HPV est un virus de petite taille à ADN. Il présente une spécificité d'espèce et ne se développe qu'au sein de cellules de type épithéial. L'impossibilité de multiplier ce virus *in vitro* sur cultures de cellules n'a rendu possible leur étude qu'à partir des années 1970 grâce à 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 immunomarquages par anticorps dans différentes lésions :

Les condylomes acuminés (anal ou génital), les papillomes cutanés et muqueux, certains carcinomes. Il a également été mis en évidence chez des sujets sains tant au niveau génital qu'au niveau laryngé [19].

Environ 90 types d'HPV sont connus. Plus les numéros sont proches entre eux et plus les manifestations cliniques correspondantes sont similaires. Les deux types les plus fréquemment identifiés dans les papillomes laryngés sont les HPV 6 et 11. D'autres types ont été plus rarement mis en évidence : 16 [20] et 18 [21]. La relation précise entre l'HPV et l'apparition des papillomes n'est pas précisément connue. L'HPV est présent dans les muqueuses saines adjacentes [22], [23]. Il ne se développe que dans des cellules épithéliales particulières [24].

Il semble enfin que les papillomes se développent préférentiellement aux jonctions d'épithéliums stratifiés et ciliés ou sur des métaplasies, notamment induites par des traumatismes [25]. Ainsi d'autres facteurs interviendraient en plus de l'infection par l'HPV.

La prévalence des infections des voies aériennes à HPV est mal connue. Les études disponibles ont été réalisées chez les immunodéprimés dans d'autres localisations et au niveau génital chez les femmes enceintes ou en âge de procréer.

➤ Les arguments cliniques

Bjork-weber [10] retrouvent l'association, papillomes laryngés et verrues cutanées dans 32 cas sur 45. L'existence de condylomes vaginaux chez la mère lors de la grossesse et l'accouchement n'est pas exceptionnelle. Et jusqu'à ce jour un cas sur 2 pour Strong [10].

Et d'après quick et collaborateurs [26], sur 31 patients, 21 mères avaient une histologie positive de condylomes acuminé du vagin et pour les 10 autres l'histologie été négative, mais ces 10, la majorité ont été atteint de papillomatose laryngée à l'âge de adulte [26].

➤ Les arguments biologiques :

Ils sont basés sur l'existence d'une réaction anticorps-antigène antipapillome. La réponse humorale avec production d'anticorps a été la 1ere étudiée. Les expérimentateurs ont tenté de mettre en évidence des anticorps dirigés d'une part contre les antigènes viraux, et d'autre part, contre les antigènes des cellules tumorales.

Ces antigènes fixent le complément dans 9 cas sur 25 enfants porteurs d'une papillomatose [9]. Plus récemment ont été étudiées les réponses a médiation cellulaire mettant en jeu les lymphocytes T, il semble qu'elles jouent un rôle prépondérant.

Les recherches faites [10] montrent que pour l'immunité cellulaire locale, seul les lymphocytes T cytotoxique sont détectées (dans 4 cas sur 10), Contrairement au larynx normal dont l'épithélium est riche en cellules de Langerhans, les papillomes n'en contiennent presque pas, elles sont parfois absentes. Et pour l'immunité humorale,

les anticorps spécifiques ont été recherchés dans 2 sérum d'enfants par immunofluorescence indirecte sur plusieurs papillomes, dont leurs propres lésions. Il a pu montrer l'existence de d'IgG ou IgM spécifique marquant de rares noyaux, avec une distribution analogue à celle observée avec les anticorps anti-papillomes viraux (verrues cutanéo-muqueux).

L'ensemble des données met en évidence une faible immunité cellulaire locale dans les papillomes laryngés et surtout les cellules de Langerhans sont faiblement exprimées comparativement à l'épithélium normal. On peut penser que les récidives peuvent être liées à

des problèmes de l'immunité spécifique comparable à ce qu'on peut rencontrer dans les papillomes cutanés récidivants.

L'absence des cellules de Langerhans peut conduire à l'induction de tolérance. Elles jouent probablement un rôle important dans la régression des verrues planes. Et la très faible réponse locale peut expliquer les problèmes de récidives et peut même être considérée comme un mauvais pronostic ultérieur.

Par ailleurs, l'antigène représentatif de la lignée lymphomonocytaire (macrophage, histiocytes, lymphocytes B, cellules de Langerhans....) est absent dans les cellules épithéliales, cette absence peut être reliée avec l'absence de production d'interféron empêchant ainsi la régression et la disparition du virus.

Enfin il n'y a aucun obstacle théorique à la fabrication d'un autovaccin, à partir d'un broyat de papillomes, mais les auteurs notent que le problème majeur est celui de la purification de l'ADN viral dont on connaît les caractéristiques oncogènes. Leurs résultats montrent qu'il faut chercher à stimuler l'immunité local, en particulier l'élaboration des cellules de Langerhans ou les lymphocytes T.

L'interféron a été utilisé avec des résultats positifs, mais il se pose le problème de récidives à l'arrêt du traitement [26], [10], [27].

➤ Les arguments histologiques :

Le développement de la microscopie électronique a permis aux différents chercheurs de tenter de mettre en évidence des particules virales dans les cellules papillomateuses laryngées semblables à ceux retrouvées dans les verrues planes et les condylomes, et font partie des papova virus.

Ce groupe de papova virus comprend des virus déterminants des tumeurs cutanées bénignes, comme les verrues humaines et les papillomes d'animaux. Le virus des papillomes appartient à un sous groupe A. C'est un virus à ADN, les inclusions virales observées sont intranucléaires.

Ulman en 1923 [26], [28], [29], le 1 er à avoir transmis des papillomes laryngés à l'homme et à l'animal.

Des lésions d'un enfant de 5 ans sont finement broyées et appliquées sur des scarifications pratiquées au niveau de l'avant bras de l'auteur lui-même.

Le même broyé est inoculé à la muqueuse vaginale et au revêtement cutané abdominal d'une chienne, au bout de 5 mois, des lésions muriformes, apparaissent sur le bras d'Ulman et des verrues sur la muqueuse vaginale de la chienne.

Les formations papillomateuses de l'auteur sont ensuite extirpées, broyées puis inoculées à l'avant bras de son assistant, des verrues apparaissent au bout d'un mois. Il conclut qu'un agent infectieux, responsable de la maladie est transmis à l'homme et à l'animal. Cette expérience historique était à l'origine de nombreux travaux.

Ces différents arguments cliniques, biologiques et histologiques plaident en faveur de l'étiologie virale de la papillomatose ; cependant si l'existence des inclusions virales paraît certaine, la responsabilité de ces particules dans la genèse du papillome n'est pas évidente

1-2 Relation entre HPV génital et oral, transmission et contagiosité :

Dès 1956, la relation entre infection génitale maternelle et papillomatose a été suggérée. Les types 6 et 11 sont les plus fréquemment rencontrés au niveau génital et sont responsables des condylomes acuminés. Cinquante pour cent des mères d'enfants atteints sont porteuses de lésions papillomateuses cervico-vaginales alors que seulement 25% des femmes en âge de procréer ont des prélèvements positifs. [30], [31]. De 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 de papillomatose et que celle-ci peut survenir en l'absence de tout symptôme ou lésion papillomateuse chez la mère [32].

Pour Shah et al seul 1% des enfants de mère infectée développent une papillomatose [33]. Néanmoins, le nombre d'enfants atteints nés par césarienne est de 0,9% [33], ce qui est bien

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

inférieur à celui de la population générale de 9,17%. Sur une étude épidémiologique comparant une population atteinte de papillomatose laryngée et une population contrôle, Kashima [30] a montré que les enfants atteints de PL étaient significativement plus fréquemment premier né, par voie naturelle, et de mère jeune que dans une population normale. Une étude de Bishai et al plaide en faveur de la césarienne systématique chez les femmes présentant des condylomes pour des raisons économiques [34].

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

Les profils épidémiologiques différents entre les papillomatoses de l'enfant et de l'adulte suggèrent des modes de transmission également différents [30]. Kashima et al ont montré que les adultes atteints de RRP avaient un plus grand nombre de partenaires sexuels et pratiquaient plus fréquemment des rapports oro-génitaux. Cependant Clarke et al, 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 [35].

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

Cependant Hallmo rapporte le cas d'une papillomatose laryngée chez un médecin ayant traité plusieurs condylomes ano-génitaux par laser [36]. La présence d'ADN d'HPV a été mise en évidence dans le vaporisât obtenu lors du traitement laser de papillomes [37].

Abramson n'est pas parvenu à en détecter mais la méthodologie utilisée est critiquable [38].

Une grande prudence pour l'ensemble de l'équipe soignante semble donc nécessaire. 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.

2. la théorie hormonale :

Cette théorie est basée sur le fait que la plupart des papillomes surviennent chez des garçons et régressent à la puberté [29]. Et les études expérimentales [39] chez les rats et le lapin montrent des changements morphologiques dans l'épithélium et le tissu conjonctif sous-jacentes du larynx lorsque il maintient artificiellement les gonades des ces animaux en hyperfonctionnement ou en hypofonctionnement.

Mais les résultats thérapeutiques par hormonothérapie n'ont pas donné de résultats reproductibles.

3. Les facteurs irritatifs et infectieux

Jennis [40] pense que les phénomènes irritatifs, et l'infection des voies aériennes supérieures sont des facteurs favorisants considérablement l'implantation et la récidive des formations papillomateuses.

4. Les facteurs socioéconomiques :

Certains auteurs remarquent un pourcentage de malades plus importants parmi les classes sociales défavorisées [29].

VI. Le diagnostic

1- Le diagnostic positif :

1-1 Les signes fonctionnels :

La prolifération tumorale, selon son siège et son étendue réduit plus ou moins la filière laryngée et altère séparément la fonction phonatoire et respiratoire, le tableau clinique sera dominé par la dysphonie et la dyspnée.

a- La dysphonie :

Est le signe précurseur de la maladie. Elle s'installe progressivement de façon durable et permanente, signant ainsi une atteinte organique. La voie du patient perd son intensité et son timbre, devient étouffée et rauque. Elle peut exister dès la naissance avec des cris anormaux.

Devant de tel tableau, survenant souvent au décours d'un épisode infectieux des voies aériennes supérieures un examen laryngé précis s'impose. La dysphonie par ailleurs était présente chez 100 % de nos malades mais avec des degrés différents.

A noter que dans notre série on voie qu'il ya une prédominance du sexe masculin ce qui concorde une fois de plus avec les données de la littérature, le tableau suivant montre la comparaison entre notre série et les autres études des autres pays :

Tableau 11 : La répartition du sexe selon les études

Auteurs (année)	Nombre de cas	Nombre de garçons	Pourcentage des garçons
Traissac(1987)	95(adultes+ enfants)	60	63%
Mulloly (1990)	27(adultes+ enfants)	17	63%
Nicollas (1996)	12 enfants	6	50%
Shikowitz (1998)	81(adultes+ enfants)	68	84%
Snoeck (1998)	17(adultes+ enfants)	10	59%
Notre série	20(adultes+ enfants)	12	60%

b- La dyspnée :

La dyspnée peut apparaître plus ou moins rapidement après la dysphonie, se manifeste sous forme d'une bradypnée inspiratoire avec tirage sus-sternal et cornage, intermittente au départ, survient à l'occasion d'un effort, puis devient permanente, les symptômes s'aggravent au cours de la nuit. Elle peut également revêtir l'aspect d'une dyspnée laryngée aigue survenant d'emblée.

Les grands accès asphyxiques sont susceptibles de survenir, exigeant une intervention en urgence : la trachéotomie, surtout chez le nourrisson, où elle a été réalisé en urgence chez deux de nos patients.

A noter que chez l'adulte le maître symptôme est la dysphonie, alors que la dyspnée est rare [41], et elle est d'installations progressive avec un risque d'insuffisance respiratoire aigue.

D'autres signes peuvent accompagner le tableau clinique, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant, il s'agit d'une toux sèche, de cervicalgies, d'une dysphagie ou d'une pneumonie récurrente. Les papillomes laryngés peuvent être asymptomatique et être découverts fortuitement lors d'un bilan pour des localisations au niveau de la cavité buccale ou des fosses nasales [42].

L'intervalle entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est souvent lent chez l'adulte. Il peut atteindre plusieurs mois ou même plusieurs années. Jogoux [42] rapporte un délai de 12 mois chez l'adulte et 4 mois chez l'enfant, entre le début de symptômes et le diagnostic de l'affection. D'après Timbo [43], ce délai est plus long dans les pays en voie de développement en raison, d'une part de la consultation tardive des patients, d'autre part, du retard diagnostic secondaire au mauvais équipement des hôpitaux.

Les résultats de notre étude sont identiques à celles rapportées dans la littérature, ainsi la dysphonie est présente chez tous nos patients adultes, alors que la dyspnée était présente chez 42% des malades adultes.

1-2 les signes physiques :

Reconnaitre la néoformation laryngée ne pose guerre de difficultés puisque les signes fonctionnels : dysphonie chronique, dyspnée laryngée trainante ou récidivante, et leur association à plus forte raison, exigent un examen laryngoscopique, qui permet de faire aisément le diagnostic. L'aspect caractéristique des papillomes ne peut entraîner de confusion comme a dit Muller « il n ya jamais d'erreur de diagnostic pour celui qui a vu une papillomatose laryngée ».

Les signes d'appels attirent l'attention sur le larynx, l'examen de celui-ci doit être minutieux et sans oublier un examen aussi attentif de la cavité buccale et de l oropharynx à la recherche des lésions papillomatoses siégeant au niveau de la luette, des piliers antérieurs ou postérieurs, la loge amygdalienne ou parfois au niveau de la base de langue. [44]

a- L'examen ORL :

***a-1 la laryngoscopie indirecte :*(figure 12)**

Elle se fait à l'aide du miroir laryngée à 90°, et parfois chez les patients dont l'examen est difficile la nasofibroscopie (figure 13) qui est désormais actuellement une étape de l'examen clinique, ainsi elle aboutit à la visualisation de lésion d'aspect verruqueux ou papillomateux [42].



Figure 12 : laryngoscopie indirecte

a-2 La nasofibroscopie

La nasofibroscopie fait partie actuellement de l'examen clinique, elle permet grâce à une fibre optique souple, d'explorer les différents sites du larynx. Cette étape est importante dans le diagnostic de la papillomatose laryngée, elle permet de voir les lésions papillomateuses avec une bonne topographie lésionnelle.



Figure 13 : vue nasofibroscopique des cordes vocales normales

a-3 L'examen cervical :

L'examen cervical : Il doit être obligatoirement réalisé. Il recherche une éventuelle extension de la maladie aux chaînes ganglionnaires et aux tissus mous cervicaux.

b- L'examen pleuropulmonaire :

L'examen de l'appareil respiratoire est d'une importance capitale, il recherche des signes qui témoignent d'une éventuelle obstruction des voies aériennes et de son degré. Il permet également de mettre en évidence une éventuelle localisation broncho-pulmonaire [41].

L'examen pleuro pulmonaire peut se révéler normale, ou au contraire mettre en évidence des signes respiratoire en faveur d'une localisation pulmonaire [43]. L'étude de la fonction respiratoire et de la saturation artérielle en oxygène détermine avec précision le statut respiratoire des malades et peut même révéler une insuffisance respiratoire [43].

1-3 Les examens paracliniques :

a- La laryngoscopie directe :

Elle se réalise sous anesthésie générale, grâce à l'utilisation d'optique à différentes angles de vision, toutes les régions du larynx peuvent être explorées.

La laryngoscopie directe permet à la fois de faire une cartographie précise des lésions, la réalisation de biopsie à visée anatomopathologique, et s'il le faut en urgence une désobstruction de la filière aérienne grâce aux instruments microchirurgicaux ou au laser. Le laser permet de traiter des lésions qui autrefois nécessitaient des actes chirurgicaux sanglant (trachéotomie).

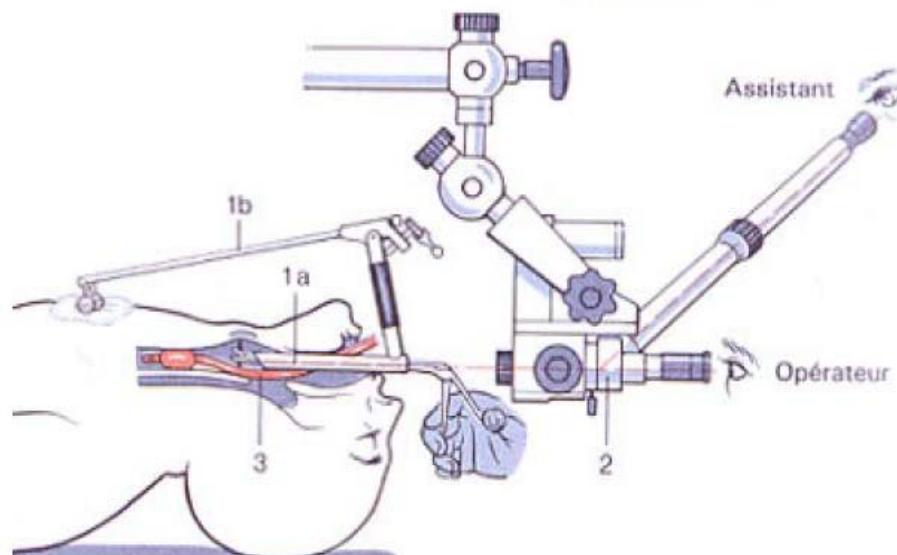


Figure 14 : La laryngoscopie directe en suspension au microscope



Figure 15 : plateau technique d'une laryngoscopie directe chez un enfant



Figure 16 : La laryngoscopie directe à l'endoscope

La papillomatose laryngée se présente sur le plan macroscopique (figure 17,18) comme une tumeur exophytique en chou fleur ou comme une néoformation végétant voir villeuse, de surface muriforme, multi lobulée, sessile ou pédiculé de consistance molle, friable de couleur grisâtre, blanchâtre ou rosée. Dans certains cas ces lobules peuvent être centrées par des taches correspondant à la dilatation des capillaires sous jacentes.

Cette touffe est mobilisée par le courant respiratoire lorsqu'elle est pédiculée.

Cependant les mouvements du larynx ne sont pas perturbés, les lésions en nombre variable sont le plus souvent multiples chez l'enfant.

L'examen laryngé doit comporter certaines précautions et être attentif. Il doit éviter tout traumatisme et toute irritation muqueuse, car ces derniers entraînent des métaplasies de la muqueuse, surtout au niveau des jonctions squamo-ciliaire avec un risque accru d'apparition de papillomes [42]. Un prélèvement biopsique observé par l'anatomopathologiste confirme le diagnostic.

Les problèmes liés à l'anesthésie

Pour le traitement laryngé, les techniques d'anesthésie sont celles qui permettent :

- Une vision de l'ensemble du larynx et de la sous glotte, amélioré par l'emploi d'un microscope.
- Une exérèse facile et à moindre risque de lésions papillomateuse en absence éventuellement de tube endotracheale, en particuliers lors du laser (jet ventilation par exemple).

En effet pour traiter les affections laryngotrachéales très réflexogènes, il est capital d'obtenir un larynx parfaitement immobilisé et un relâchement musculaire total, pour ce faire l'anesthésie générale est indispensable.

De nombreuses techniques d'anesthésie sont utilisées pour traiter par le laser la papillomatose laryngée, avec notamment l'utilisation de petits tubes endotrachéaux protégés par de ruban métallique ou un enduit permettant de dégager une bonne visualisation des lésions. Le maintien d'une ventilation spontanée grâce à la neuroleptanalgesie, le jet ventilation et des

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

techniques d'anesthésie particulières, soit locales sans tube endotrachéale soit générale, utilisant des périodes d'apnée sans tubes comme celles proposée par Weisberger et Minner [45].



Figure 17 : Une papillomatose laryngée de l'étage glottique

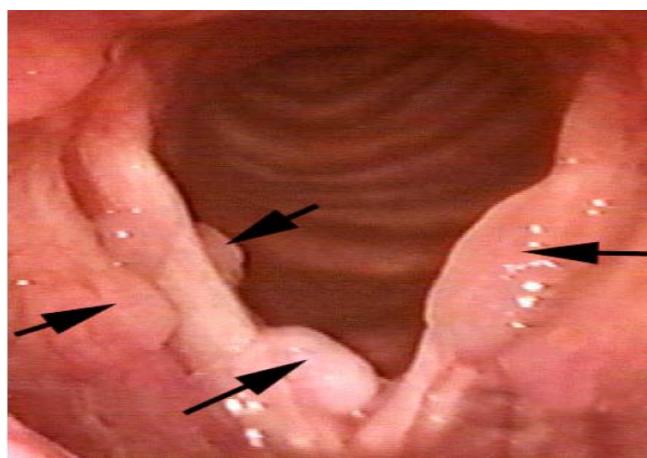


Figure 18 : Une localisation glotto- sous glottique de papillomatose laryngée)



Figure 19 : papillomatose laryngée avec atteinte de la commissure antérieure

b- La trachéoscopie :

La trachéoscopie est réalisée au même temps que la laryngoscopie direct, si on Suspecte une extension trachéale.

c- L'oesophagoscopie :

Elle peut être demandé de même que l'opacification œsophagienne en couche mince à la recherche d'une lésion concomitante digestive haute, de découverte fortuite habituellement et dont l'ignorance peut être source de réensemencement ou de récidive.

d- La radiographie du thorax :

Elle doit être systématique pour compléter le bilan d'extension surtout chez les patients présentant une papillomatose laryngée avec des antécédents de trachéotomie ou multiples gestes locaux mettant ainsi d'éventuelles cavités broncho pulmonaires, abcès ou d'une atélectasie [46].

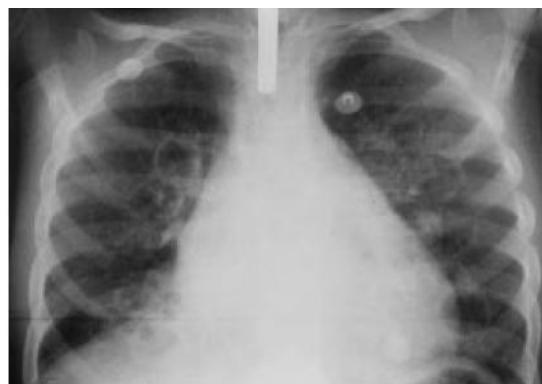


Figure 20 : Radiographie du thorax montran atteinte pulmonaire de la papillomatose laryngée avec des cavités dans les 2 champs pulmonaires

e- La TDM et l'IRM cervicale :

Dans touue les séries, ces deux examen paracliniques n'ont pas prouvé de grand intérêt pour le diagnostic, ni pour l'évolution de la maladie, vu qu'il ne permettent pas de faire la différence entre les lésions de la papillomatose et les autres lésions laryngées. Ainsi les examens endoscopiques restent incontournables.

2- Le diagnostic différentiel

Le diagnostic macroscopique de la papillomatose laryngée est souvent évident. Cependant certains aspects peuvent être confondus avec ceux d'autres affections :

- Certains processus granulomateux rares tel que le granulome réactionnel autour d'un corps étranger.
- La localisation syphilitique laryngée végétant, peut prendre le masque d'un processus tumoral. La gomme syphilitique peut infiltrer l'épiglotte ou les replis ary-épiglottique. Cette infiltration gommeuse augmente progressivement de volume et finit par s'ulcérer. La biopsie fait le diagnostic en montrant une nécrose entourée d'une infiltration lymphoplasmocytaire avec parfois des cellules géantes et des éosinophiles.
- Il faut différencier aussi une forme papillaire de la tuberculose. La localisation tuberculeuse comporte classiquement des foyers multiples au cours d'une poussée aigue siégeant avec préférence au niveau de la moitié postérieure du larynx sans provoquer de troubles de sa mobilité, prenant parfois un aspect pseudo tumoral, avec une infiltration diffuse d'une corde vocale qui apparaît boudinée, rouge, mais non ulcérée et bien mobile.

La forme ulcéreuse peut être confondue avec l'ulcération d'une gomme syphilitique ou un cancer. A ce sujet, il faut noter qu'une biopsie trop superficielle et trop limitée peut ne ramener qu'un fragment de muqueuse hyperplasique pseudo-épithéliomateuse qui risque d'être interpréter comme un cancer.

- Le polype de la corde vocale, constitue également une autre forme de diagnostic différentiel. Il se présente au miroir laryngé sous forme d'une masse arrondie, régulière non ulcérée lisse, rouge, implanté sur le bord libre de la corde vocale, à la longue peut apparaître une hyperkératose en surface et il ne dégénère jamais.

- La leucoplasie verrueuse : formation allongée, blanche, acuminé par places, siégeant à la face supérieure ou du bord libre d'une corde vocale, le plus souvent au niveau de son un tiers moyen.



Figure 21 – tuberculose laryngée

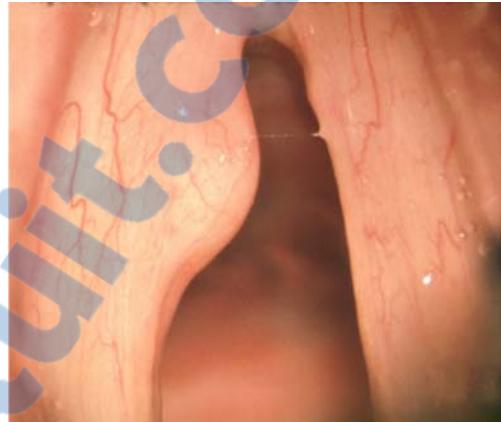


Figure 22 – kyste laryngé

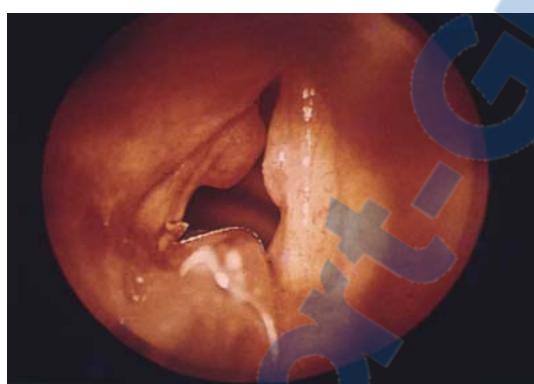


Figure 23- Granulome laryngé

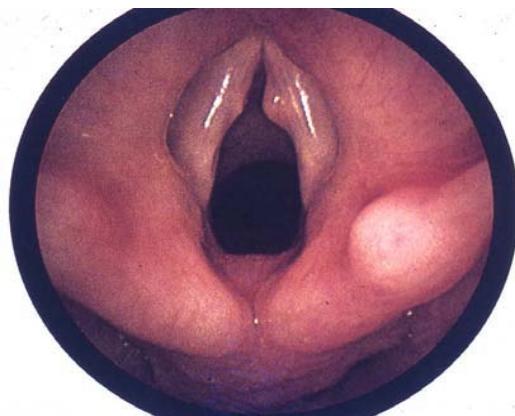


Figure 24- nodule kystique

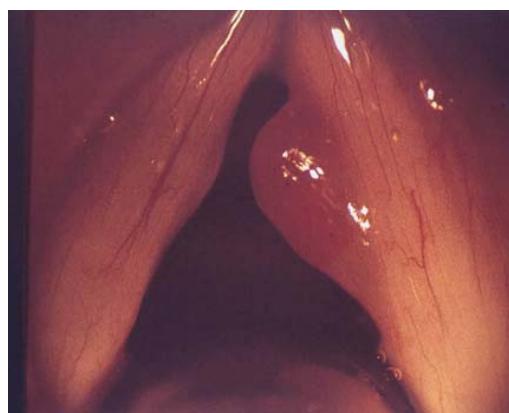


Figure 25- polype de la corde vocale

- La pachydermie blanche : se caractérise histologiquement par une hyperplasie de l'épithélium avec une importante hyperkératose de surface et digitations papillaire profondes dans le stroma infiltré de lymphocytes.

Il ya cliniquement, tout les intermédiaires entre la kératose de surface, la pachydermie blanche et le papillome hyperkératosique, et même pourrait on dire le carcinome verruqueux dont le diagnostic de malignité est difficile, par son architecture histologique identique : l'hyperkératose, les atypies cellulaires existant dans certaines papillomatose laryngée.

- On pourrait aussi discuter les kystes congénitaux : au cours de son développement le larynx et les tissus avoisinants subissent des modifications structurales complexes pouvant aboutir à des anomalies qui se traduisent à la naissance par une dyspnée aigue avec cyanose. Les tumeurs nerveuses, les dysembryomes donnent le même tableau clinique, la laryngoscopie directe fait la part des choses de même que l'histologie.

VII. Les principes thérapeutiques de la prise en charge

Malgré les très nombreuses thérapeutiques proposées jusqu'à ce jour, la prise en charge des papillomatoses restent difficile. Si leur prise en charge nécessite une stratégie thérapeutique, les protocoles proposés dans la littérature sont aussi nombreux que cette maladie est rare.

Deux types de traitements s'adressent aux papillomatoses à titre différée. Les uns visent à supprimer les papillomes, dans le but de traiter les symptômes du patient ou éviter l'obstruction respiratoire, tout en ménageant la fonction laryngée et en évitant les séquelles cicatricielles. Les autres sont des traitements à visée curatrice s'adressant à l'infection par l'HPV. Alors que la prise en charge en urgence quand le pronostic vital est mis en jeu, consiste à réaliser une trachéotomie comme étant un geste salvateur.

De très nombreux traitements en dehors de l'urgence ont été proposés dans l'une ou l'autre de ces deux optiques et certains sont même anecdotiques du fait de leurs applications sporadiques, leurs effets indésirables majeurs ou leur inefficacité. C'est le cas de la cryothérapie, les corticoïdes, la podophylline, les tétracyclines, la cautérisation, le formaldéhyde, les œstrogènes, le lévamizole, les escharotiques, la calandine, le magnésium [24], [48].

Les traitements d'appoints itératifs, reposant sur les exérèses des papillomes, restent encore indispensables. Les plus utilisés et suscitant le plus de mises au point actuellement sont la microchirurgie, le laser, le microdébrideur et le laser-PDT.

L'objectif des améliorations dans ce domaine est de réduire les risques cicatriciels iatrogènes, rançon de l'exérèse des papillomes. Les traitements à but curateur qui visent l'infection à HPV tentent soit de diminuer l'activité virale, soit d'améliorer la tolérance (*l'immunité*) du patient à ce virus. Les douze recherches actuelles sont portées sur l'Indol-3-Carbinol, l'Interféron, les vaccins et les « autovaccins », les antiviraux, l'acide 13-cis-rétinoïque.

1. La microchirurgie

1-1 L'exérèse instrumentale :

Cette méthode thérapeutique constitue la base de tout traitement local. La réduction du volume des papillomes se fait sous contrôle direct de la vue, au cours d'une laryngoscopie direct en suspension le larynx étant exposé par une lame de laryngoscope. [49]. L'utilisation d'un microscope opératoire avec une focale de 400 mm permet une excellente vue sur les papillomes (figure 26,27). Elle permet l'épluchage des lésions avec une précision accrue, et aussi de désobstruer la filière en cas de nécessité.

L'exérèse des lésions se fait soit par morcellement à l'aide des micro-princes, soit par application des agents physiques.

Cette microchirurgie classique permet l'ablation des lésions même friable comme les papillomes. Elle n'expose pas à des brûlures des tissus sains et ne met pas en péril la sonde d'intubation trachéale. Elle permet une certaine palpation des éléments anatomiques

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

notamment au niveau du plan glottique, et malgré l'avènement du laser les chirurgiens privilégient la microchirurgie : 92% des ORL en USA [50] y en recours.

La microchirurgie constitue la méthode la plus utilisée dans les pays en voie de développement [43], [51]. C'est cette méthode instrumentale qui a été utilisée pour traiter tous nos patients.

Cependant, elle présente une tendance hémorragique plus importante que le laser et ne permet pas techniquement une exérèse satisfaisante de toutes les localisations, d'autre part il faut insister sur la fréquence des séquelles postopératoire : les cordes vocales siègent fréquents des lésions, sont souvent altérés au cours des interventions répétées, et il est parfois impossible d'éviter l'installation des synéchies de la commissure antérieure.

Dans notre série un de nos patients a présenté une complication à type de synéchies de la commissure antérieure (obs. N°12), et un autre a présenté une fuite glottique (obs. N°8).

1-2 Le microdébrideur

Le microdébrideur a récemment été proposé pour le traitement de la papillomatose laryngée [52]. Ce procédé constitue une adaptation de l'équipement endoscopique des cavités nasales et des sinus au larynx pour pouvoir réaliser des excisions des papillomes [53]. Il permet la résection de la lésion exophytique grâce à la lame coupante située à l'intérieur de l'étui.

Le microdébrideur présente de nombreux avantages :

- Il évite le recours au laser pour l'excision des papillomes, et épargne ainsi aux patients toutes les lésions tissulaires qui s'en suivent [53], [54], [55].
- Il ne comporte pas de risque d'inhalation des particules de papillomateuse infectées par l'opérateur [54].
- Il offre la possibilité de réaliser l'étude histologique des échantillons collectés [52].

Toutefois, ce nouveau procédé offre un faible contrôle hémostatique [52].



Figure 26 : le plateau technique de la microchirurgie laryngée sous microscope



Figure 27 : Une vision nette de l'étage glottique grâce au microscope au cours d'une laryngoscopie directe

2. Le laser: (figure 28)

Le laser est utilisé comme étant un principe thérapeutique dans la papillomatose laryngé depuis l'année 1970. Il constitue actuellement le traitement de choix pour désobstruer la filière laryngo-trachéale, il permet l'excision chirurgicale du papillome, bien qu'il ne change pas le cours évolutif de la papillomatose laryngée.

L'exérèse au laser se fait sous endoscopie et anesthésie générale. Le saignement est contrôlé par le rayonnement laser, l'œdème postopératoire est moins important [44].

Toutefois il comporte des risques de dissémination trachéo-bronchique, car l'HPV a été isolé dans la fumée des tirs laser [42]. L'utilisation de laser peut s'associer également à un risque explosif. Ce risque est secondaire à l'association de la fuite des gaz anesthésique, à une perforation de la sonde trachéale par les tirs laser [43]. La meilleure protection semble l'utilisation d'une sonde trachéale à protection métallique et un mélange Hélium-oxygène 30% [42].

On distingue plusieurs types de laser, le plus utilisé est le laser CO₂.

2.1 Le laser CO₂: (figure 29)

Le laser au dioxyde de carbone fut utilisé pour la première fois en 1972 par Strong et Jako (USA) pour l'excision des papillomes. Il est largement admis qu'il est l'instrument d'excision le plus précis pour soulager les symptômes de la papillomatose laryngée. Entre les mains d'experts il permet l'excision des lésions toute en épargnant les structures laryngées adjacentes [44].

Ce laser 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 [56].

La puissance de ce rayon s'exprime en Watts ; il semble que de faibles puissances de 1 à 3 watts suffisent pour traiter efficacement la plupart des lésions bénignes du larynx. Plus la puissance est élevée, plus l'énergie est élevée, et donc les brûlures seront importantes. [42].

Ce laser peut être utilisé sur un mode de tir continue ou pulsé, ce dernier évite une brûlure soutenue des tissus sous-jacents [42]. Le rayon qui sort de la source du laser est raccordé au microscope, ce qui permet de voir les lésions à travers la spatule de laryngoscopie [42].

Le laser CO₂ présente de nombreux avantages par rapport aux autres options chirurgicales. Ceux-ci ont été démontrés par Strong et Al en 1976, et Dédo et Jackler en 1982 [57]. Il vaporise les lésions sans entraîner de l'hémorragie ni de l'œdème, évitant ainsi le recours à la trachéotomie. En plus il préserve mieux la qualité de la fonction vocale, en comparaison avec l'excision chirurgicale mais sans impact sur l'évolution de la maladie [44]. L'intervalle entre les différentes gestes au laser est très variable, il dépend de l'extension de la maladie et de sa vitesse de croissance [41], [58], [59].

Le laser n'est pas une procédure bénigne. Des séquelles potentiellement sévères peuvent en résulter [57]. La principale complication est représentée par le risque cicatriciel et l'évolution vers la sténose laryngée [57]. De multiples interventions au laser CO₂ peuvent conduire à l'apparition de métaplasie épithéliale, qui crée de nouveaux sites vulnérables à l'infection. Elles peuvent aussi conduire à l'apparition de complications mineures comme la formation de petits diaphragmes au niveau de la glotte, ou l'apparition d'un œdème persistant [57].

L'utilisation du laser CO₂ requiert une grande expérience de la part de l'opérateur, et une bonne exposition du larynx afin d'éviter les séquelles phonatoire [41].

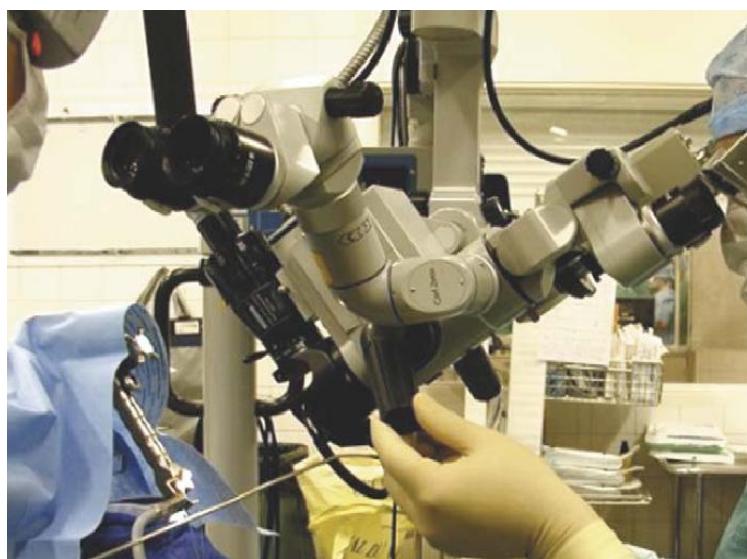


Figure 28 : L'équipement du laser CO2
pièce à main du laser CO2



Figure 29 : La fibre et la



30-a : avant le traitement



30-b : après le traitement

Figure 30 : les résultats thérapeutiques du laser CO2

2-2 Le laser PDL (pump Dye laser)

Les papillomes laryngés sont des lésions très vascularisées avec de multiples boucles vasculaires, ce qui constitue une excellente cible pour les radiations PDL. La longueur d'onde est hautement absorbée par l'oxyhémoglobine contenue dans les érythrocytes. Cette oxyhémoglobine a un pic d'absorption à 577 nm. Cependant, le PDL fournit une plus grande longueur d'onde avec une pénétration plus profonde au niveau des tissus [42].

Le laser ne détruit pas l'épithélium mais agit plus en profondeur sur la microcirculation, ce qui entraîne une nécrose des papillomes [58].

Valdez et Al [59] ont démontré l'efficacité de ce type de laser sans complications laryngées. Ces résultats ont été également retrouvés chez les enfants.

De plus Mc Millan et Al [58] ont réalisé une étude utilisant les deux types de laser PDL et CO2 chez les mêmes patients durant la même période, mais sur des sites différents, permettant ainsi de faire la comparaison. Une régression complète des papillomes a été observée après un mois de traitement.

Le laser PDL présente de nombreux avantages :

- Sur le plan clinique : Il constitue une alternative peu traumatisante, avec des risques cicatriciels minimes [58].
- Sur le plan technique : grâce à ce laser des résultats satisfaisants peuvent être obtenus, sans que le contrôle visuel ne soit précis, et sans qu'une grande habileté chirurgicale ne soit nécessaire, car l'énergie PDL cible spécifiquement la microcirculation à l'intérieur des papillomes [58]. Ceci est d'un intérêt majeur quand les conditions d'excision sont difficiles, comme c'est le cas des papillomes siégeant au niveau de la commissure antérieure ou de la trachée.
- Sur le plan pronostic : ce laser permettra peut-être aux patients d'être suivis et traiter à l'hôpital de jour, ce qui assurera un traitement précoce des récidives, sans attendre que les symptômes deviennent sévères [58].

2-3 Le laser KTP (Potassium- Titanyl- phosphate)

Ce laser s'utilise sur fibroscope, ce qui présente un avantage de pouvoir atteindre des zones d'exposition difficiles [42]. Il est utilisable aussi bien chez les adultes que chez les enfants. Son utilisation avec un masque laryngé autorise un accès dégagé sur l'endolarynx. Cependant, elle expose à un risque de diffusion des vaporisât de papillomes vers les bronches d'une part et vers l'opérateur d'autre part [50].

2-4 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 l'HPV par exemple.

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 où 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 [60] et le laser à colorant–Argon [61], 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 plus le produit 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 détruisant les capillaires nourriciers des papillomes en inhibant l'angiogénèse [62].

Le protocole est basé sur une injection de DHE de 3,35 à 4,25 mg/Kg, 24h à 72h avant une photoactivation par un laser Argon à 630 nm de longueur d'onde et à une puissance correspondante de 50 à 80 J/cm. Une autre molécule a récemment fait la preuve de son

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

efficacité sur un modèle animal de papillomatose : la m-tétra-hydroxyphényl-chlorine (Foscan®) [63].

Les inconvénients du PDT reposent sur son principe même. La durée de wash-out du produit des cellules saines, s'il a nettement été amélioré, reste encore de deux semaines pendant lesquelles toute exposition importante à la lumière n'est pas sans conséquences. Ainsi les effets indésirables connus sont la photosensibilisation cutanée, l'œdème local, les nausées et la toxicité hépatique.

Par ailleurs les réactions d'oxydations excessives dans les tissus sains peuvent être responsables de cancers, glaucomes, et nombreuses autres pathologies.

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.

3. La radiothérapie

Bien qu'ayant été utilisée pendant de nombreuses années, la radiothérapie n'est plus indiquée dans les papillomatoses. Des cas de très nette amélioration des papillomatoses grâce à la radiothérapie ont été rapportés [64]. Cependant, le recul de séries plus importantes permet aujourd'hui d'attester que la radiothérapie engendre un risque de dégénérescence maligne beaucoup plus important que la papillomatose elle-même [65], [66].

Tableau 31 : tableau récapitulatif des traitements symptomatiques utilisés dans la papillomatose laryngée

Les techniques	Le Principe	Les avantages	Les inconvénients
La microchirurgie	Exérèse des lésions par des instruments ou par l'application des agents physiques	-Ablation des papillomes avec précision - bon contrôle des éléments anatomiques	- risque hémorragique -Peut laisser des séquelles sur les CV
Le laser CO2	Transforme la lumière en énergie thermique vaporisant les cellules atteintes	-Excision des lésions en épargnant les structures laryngées adjacentes -Pas d'hémorragie ni œdème	-Dissémination trachéale de l'HPV -Brûlures des tissus sous-jacents, métaplasie épithéliale -Risque de diaphragme glottique
Le laser PDL	Il agit en profondeur sur la microcirculation et entraîne une nécrose des papillomes	-Peu traumatique pour l'épithélium - cicatrices minimales - bons résultats avec un contrôle visuel moins précis (lésions de la trachée et commissure ant.)	-Risque de sténose - Risque de dissémination dans l'arbre trachéo-bronchique.
Le laser KTP	Laser doublé en fréquence, vaporise ou carbonise les cellules atteintes	Il s'utilise sur fibroscope donc il permet d'atteindre des zones d'exposition difficiles	-Risque de dissémination -Risque important de contamination de l'opérateur
Le laser PDT	Laser basé sur l'injection de produits photosensibilisants (DHE), fixés sur les papillomes	Un bon contrôle de toutes les lésions laryngées	-Photosensibilisation cutanée -Œdème local -Toxicité hépatique -Risque de glaucome
La radiothérapie	Irradiation des papillomes par un accélérateur de particules	Irradication de tous les papillomes	Risque important de dégénérescence maligne

4- L'interféron alpha-2a :

L'interféron a été découvert en 1957 par Issac et Lindenman. Il s'agit d'une molécule naturellement produite par l'organisme et qui a la capacité de rendre les cellules non infectées résistantes à l'infection par la plupart des virus [67]. Sa synthèse in vitro est possible, on parle d'un interféron recombinant [67].

Cette molécule d'origine cellulaire possède trois actions :

- ❖ Activité antivirale propre : par diminution de la transcription des protéines virales, et en favorisant la dégradation de l'ARN viral.
- ❖ Activité immuno-modulatrice : aussi bien de l'immunité cellulaire que humorale. L'effet le plus important, est une stimulation de la synthèse des antigènes de surface cellulaires, entraînant la destruction de cellules infectées par les lymphocytes T cytotoxiques. L'interféron alpha augmente également la réponse humorale en stimulant la production des anticorps.
- ❖ Activité antiproliférative : due à la capacité de l'interféron alpha à allonger le cycle de multiplication cellulaire, ce qui lui permet de ralentir la vitesse de croissance des cellules cibles. Il diminue également l'expression de certains oncogènes.

L'interféron a été préconisé dans le traitement de la papillomatose laryngée, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Les résultats obtenus étaient positifs [44].

Il a été démontré que l'interféron réduisait en plus la vitesse de la croissance des papillomes. Toutefois les récidives survenaient à l'arrêt de traitement, et un phénomène d'échappement a été observé dans un tiers des cas [44], [53], [68].

Traissac [44], rapporte une étude qui a comparé les résultats obtenus par l'interféron et la chirurgie sur une série de patients pendant une année.

La croissance des papillomes paraît moins importante chez les patients traités par l'interféron, mais cette différence n'est plus significative au bout d'un an. Cette étude démontre que même sans arrêt thérapeutique, l'action de l'interféron reste transitoire.

Quelques essais thérapeutiques ont combiné l'interféron avec d'autres médicaments dans le cadre du traitement de la papillomatose laryngé, afin d'en juger les résultats :

- L'interféron associé au Méthotrexate a été administré à des patients ayant des atteintes parenchymateuses pulmonaires, une légère amélioration fut notée chez les patients [69], [70]
- Dédo et Al [57] ont associé l'interféron au traitement par le laser au CO₂, ils ont noté une diminution des récurrences de la maladie. A l'arrêt de l'interféron, ils ont constaté la survenue dramatique d'une récurrence chez certains patients. Toutefois, les résultats obtenus n'étaient pas meilleurs que ceux obtenus par le laser seul.
- Une étude de cas [71] a démontré que l'interféron alpha-2b en association avec le cidofovir étais efficace dans le traitement de la papillomatose laryngée associé a une atteintes des parenchymes pulmonaire [72]. Cette dernière constitue un dilemme thérapeutique.

Parmi les quatre types d'interféron chez l'homme l'interféron alpha leucocytaire est le plus utilisé [73]. Les protocoles thérapeutiques les plus répondus ont une durée moyenne de 6 mois [42]. L'interféron pourra être administré par voie générale à raison de 3 injections intramusculaires par semaine, à dose de 150000 U/Kg de poids. Un autre schéma consiste à administré en sous cutané 5 millions d'unités/m² de surface corporelle, tous les jours pendant 28 jours, puis 3 jours/ semaine pendant 5 mois, puis 2 millions d'unités/ m² de surface corporelle tous les jours [44], [43], [41].

Le traitement par l'interféron a permis de réduire le nombre et la fréquence des manipulations chirurgicales, et d'éviter le recours à la trachéotomie [74].

Les effets secondaires de l'interféron seraient dose dépendantes. Ils peuvent être mineurs à type de : syndrome pseudo grippal, anorexie, céphalées, nausées, fièvre transitoire après chaque injection, asthénie, troubles digestifs, ou syndromes rhumatismaux cédant à l'arrêt de traitement [53]. Des effets secondaires plus sérieux peuvent se voir à type de neutropénie, élévation des enzymes hépatiques et la neuro-toxicité.

5. L'indol-3-carbinol et ses dérivés (I-3C)

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 [75]. Alors une fois dans l'estomac l'I3C est rapidement convertie en une variété de produits, essentiellement représentées par diindolylmethane (DIM).

Des études de laboratoire suggèrent que ce médicament peut agir de différentes façons, aussi bien pour prévenir la transformation et/ ou la progression tumorale, que pour détruire sélectivement les cellules infectées [57].

Il a été démontré que l'I3C limite la croissance des papillomes chez les souris, à travers l'induction du métabolisme du cytochrome P450 de l'œstrogène et de la C2-hydroxylation de l'œstradiol [76], [43]. Une alimentation riche en légumes crucifères ou une supplémentations en I3C entraîne une régression des tumeurs et réduit le taux de croissance ou de récurrence de celui-ci chez les 2/3 des patients souffrant de papillomatose laryngée [57]. Call et Al ont débuté en 1998 une étude de phase I sur l'utilisation per os d'un I3C de synthèse [77]. 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.

L'I3C est commercialisé aux Etats-Unis par plusieurs fabricants : Theranaturals, Sigma-Aldrich et Gallard Schlesinger. Un autre produit a récemment fait son apparition : le DIM (Di-Indole-Methane) 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.

La dose quotidienne recommandée de l'I3C est de 200 à 400 mg/j chez l'adulte, et 100 à 200 mg/j chez l'enfant dont le poids est inférieur à 20Kg [43], [41].

C'est un produit bien toléré, avec peu d'effets indésirables. Toutefois, l'administration des fortes doses peut s'associer à des vertiges, des céphalées ou des troubles gastro-intestinaux sans gravité [43].

Des effets indésirables à long terme ont été rapportés à type de déminéralisation osseuse ou la formation de l'indolocarbazole dont le rôle pro carcinogène est actuellement suspecté [42].

6. L'immunothérapie par vaccin :

6-1 Par autovaccin

L'autovaccin a été élaboré en s'inspirant de la technique déjà utilisé par les vétérinaires pour le traitement de la papillomatose bovine. Elle a été initialement proposé par Holinger (1967), et appliquée ensuite par Shipkowitz (1967) avec succès de 50% des cas. La préparation autogène se fait à partir des broyats de papillomatose prélevés sur le malade en solution formolée [44].

L'administration se fait par des injections sous cutanées deux fois par semaine (une ampoule / séance) [44], en différentes parties du corps (bras, jambe et le flanc), en alternant côté droit et côté gauche du corps d'une injection à l'autre [78].

Le traitement se prolonge pendant plusieurs mois ou jusqu'à la disparition complète des papillomes [42].

Le peu d'études portant sur cette thérapie apportent des résultats significatifs et fiables, qui n'ont été obtenus qu'après plusieurs injections. Ce traitement n'a pas donné lieu à des effets indésirables [79].

Cependant l'immunothérapie par vaccin est limitée par plusieurs facteurs. D'une part les normes internationales de traitement de produits humains contaminés constituent un frein à l'application des autovaccins, même si aucun passage d'un individu à un autre n'intervient dans leur utilisation [42]. D'autre part pour obtenir une amélioration, la plupart des patients traités nécessitent un protocole relativement lourd, complexe et couteux [42].

Enfin étant donné que le nombre des ampoules de vaccin est proportionnel au volume des papillomes prélevés, et que la bonne réponse à cette immunothérapie repose sur la qualité du vaccin injecté, les patients présentant des petits papillomes, peuvent difficilement tirer bénéfice de ce traitement.

L'association laser- autovaccin semble donner de meilleurs résultats en entraînant moins de séquelles phonatoires [44].

6-2 Par vaccin exogène

Il existe actuellement un regain d'intérêt pour les vaccins exogènes. Des études sont activement poursuivies à la recherche de vaccin contre l'HPV. Ce virus paraît échapper au système immunitaire. Ceci implique que toute vaccination doit incorporer la réponse immunitaire du lymphocyte T cytotoxique [79].

Le laboratoire stressgen (stressgen biotechnologies corporation) a élaboré un vaccin anti-HPV nommé HspE7 [80], Il s'agit d'une protéine issue de la forme Hsp65 du bacille de Calmette-Guérin (BCG) et de la protéine E7. Ce vaccin a complété les essais cliniques dans le traitement de la papillomatose laryngée [78].

Ce nouveau vaccin offre l'avantage de pouvoir être administré à des patients dont l'immunité est défaillante ; et dont les cellules TCD4 sont quantitativement et qualitativement altérées, car son activité est indépendante de ces cellules [79].

7. les traitements antiviraux

7-1 L'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. Il s'incorpore préférentiellement dans la chaîne d'ADN viral, et provoque l'arrêt de sa synthèse [81], [82].

Au cours de l'évolution de la papillomatose laryngée, la coïnfection par l'HSV est très fréquente, ce qui potentialise l'action de l'HPV. Aussi un traitement par l'aciclovir est recommandé pour éviter cette synergie [41], [83].

Cliniquement, il a été constaté que l'aciclovir diminuait l'extension des lésions papillomateuses respiratoire [42]. Yedav [84], utilisa ce médicament chez les patients qui furent suivis pendant une durée de 10 ans, il a rapporté des récurrences dans moins de la moitié des cas. Les effets secondaires sont rares est inclus : des nausées, des vomissements, une diarrhée, une fatigue et des céphalées [53]. Aucun des patients des cette études n'en rapporta.

7.2 La ribavirine :

La ribavirine est un médicament antiviral à large spectre, actif sur les virus à ADN et à ARN. C'est un agent virostatique. La principale indication de la ribavirine est le traitement de l'infection au virus respiratoire syncitial et l'hépatite chronique à virus C.

Depuis 1993, plusieurs études ont testé l'effet de la ribavirine dans l'évolution de la papillomatose laryngée [42]. Des essais cliniques auprès des animaux infectés par le papillomavirus du lapin ont montré que l'administration intradermique de la ribavirine avant la survenue de l'infection diminuait le nombre des lésions papillomateuses, et réduisait la masse totale des lésions [46]. La toxicité hématologique de la molécule impose la surveillance de l'hémogramme lors du traitement [42].

7.3 Le cidofovir :

Le cidofovir ou (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine, est un antiviral qui présente l'AMM depuis 1997 pour le traitement des rétinites pigmentaires à CMV chez les patients infectés par le HIV. Son efficacité repose sur une induction de l'apoptose des cellules infectées par l'HPV temps- et concentration-dépendante [85], toute en agissant par le biais d'une inhibition sélective de la synthèse de l'ADN [86], [87].

Le cidofovir est doté d'un large spectre d'activité antivirale contre les virus à ADN, incluant : herpes virus, poxvirus, adénovirus, et les papovirus. Il a également des propriétés anti-tumorales remarquables et qui ont été vérifié sur plusieurs modèles animaux d'expérimentation de la croissance tumorale [42], [88].

Des modèles d'expérimentation d'infection par le papillomavirus du lapin ont obtenus des guérisons complètes pour l'application du cidofovir topique à 1%, et une diminution de taux des récurrences des lésions quand celui-ci est combiné à l'immunothérapie [88].

De même, Johnson, et Gangemi [89] ont démontré que la cidofovir supprimait irréversiblement la prolifération des cellules infectées par l'HPV.

Actuellement le potentiel de la cidofovir dans le traitement de la papillomatose laryngée n'est plus a démontré. Plusieurs publications [88], [87], [90], [91], ont rapporté le succès de son utilisation pour cette indication. Depuis 1998 il est utilisé en injection intra-lésionnelles directes [92]. Des rémissions durables et complètes des lésions papillomateuses ont été observées chez la plupart des patients traités, aussi bien chez les enfants que chez les adultes [88]. Des travaux récents ont fait état de l'efficacité du cidofovir dans la papillomatose laryngée récidivantes de l'enfant par injection intra-lésionnelle, après ablation des papillomes au laser CO2 [93].

L'administration du cidofovir se fait par injections intra-lésionnelles au sein même des sites lésionnels [94]. L'injection intra-lésionnelle du cidofovir a été préconisée comme une excellente option thérapeutique pour la papillomatose laryngée. Les cures thérapeutiques sont répétées toutes les deux à quatre semaines en moyenne, à la concentration de 7,5 mg/cc [95].

La dose moyenne administrée aux patients varie entre 0,45 et 0,90mg / kg [94].

Malgré les succès obtenus, l'injection intra-lésionnelle de la cidofovir connaît de nombreuses limites quand à son application au niveau des sites sous glottiques, qui ne sont pas aisément accessibles à l'injection par l'aiguille [86]. Un autre inconvénient de cette technique est représenté par le potentiel carcinogène du cidofovir, qui a été mis en évidence chez l'animal, mais jusqu'à présent aucune dégénérescence n'a été rapportée [42].

Les combinaisons entre des drogues aux mécanismes antiviraux distincts améliorent les résultats thérapeutiques. En association avec l'interféron, le cidofovir permet de réduire le taux de récurrence de la papillomatose laryngée, et de diminuer la prolifération cellulaire.

Il permet une inhibition presque complète de la croissance tumorale des cellules infectées, action qui se prolonge même après diminution des doses du traitement. Les résultats sont satisfaisants [95], [96].

L'excision des papillomes peut être indispensable avant l'injection du cidofovir, afin de libérer les voies aériennes et éviter l'obstruction du volume injecté [86].

L'utilisation du cidofovir comme thérapeutique exclusive doit s'associer à la prise de certaines précautions à cause la néphrotoxicité dont il est associé ; car il entraîne une nécrose tubulaire aiguë [42]. C'est la raison pour laquelle le Probénécide doit être également administré quand la dose thérapeutique dépasse 3mg/kg [92].

D'autres effets secondaires de sévérités variables peuvent survenir telle une asthénie, des nausées, des vomissements, des éruptions cutanées, des troubles hématologiques, une iritis, une uvéite, une neutropénie ou une fièvre [86].

Dans notre structure Nous l'avons utilisé pour une malade qui a une localisation trachéale de la papillomatose laryngée et il a donné un bon résultat thérapeutique, sans que la malade développe des effets indésirables.

Les contre indications sont représentés par l'hypersensibilité, la grossesse, l'allaitement, l'insuffisance rénale, la protéinurie, et l'association aux médicaments néphrotoxiques. Malgré l'efficacité de la cidofovir, la procuration de ce dernier et son coût limite son utilisation.

8. L'acide 13- Cis rétinoïque et les autres rétinoïdes

L'acide 13-cis rétinoïque est un analogue de la vitamine A, qui a la faculté d'inhiber la prolifération de cellules épithéliale, et par conséquent de limiter la croissance et la différenciation cellulaire [42]. Ses applications cliniques sont multiples, mais celles qui portent sur la papillomatose laryngée restent limitées et très controversées par les résultats des différentes études et essais cliniques réalisés [46].

Des études ont montré certaine efficacité chez des patients sélectionnés, avec une réponse partielle ou totale. Alors que les études randomisées n'ont pas pu démontrer le taux de

réponse significative par rapport à l'incidence élevée des effets secondaires, tel que la sécheresse de la peau et les arthralgies [97].

Lippman [98] a suggéré que l'acide rétinoïque avait une action synergique avec l'interféron alpha dans le contrôle de la maladie. L'administration concomitante des deux produits pourrait constituer une option thérapeutique chez les patients souffrant d'une atteinte distale des voies aériennes ou des formes sévères.

Afin de surveiller les éventuels effets secondaires, l'administration doit être précédée par la réalisation d'une numération formule sanguine, d'un bilan d'hémostase, et l'appréciation de la fonction rénale ces paramètres doivent être surveillés tous les deux mois [41].

9. L'injection intra-lésionnelle du vaccin ourlien :

Récemment Pashley N. a mené une étude sur l'injection intra-lésionnelle du vaccin contre le virus ourlien chez 49 patients (les résultats qui font actuellement l'objet d'une publication aux *Archives of Otolaryngol Head and Neck Survey*).

A 2 ans de recul, 77,5% des patients étaient en rémission et aucun effet indésirable n'a été observé. L'auteur précise aussi le moindre coût par rapport à l'utilisation du Cidofovir, Le recul s'étend de 2 à 19 ans. Ces résultats devront cependant être confrontés à la population testée et au nombre d'injections nécessaires. D'autres études devront montrer la reproductibilité de ces très bons résultats.

10. Les anti-métabolites :

❖ La bléomycine :

La bléomycine est un antimitotique actif sur la multiplication de l'HPV. Elle a été proposée la première fois par Maude Brunat à Lyon, pour le traitement des papillomes du larynx, se référant à son utilisation dans le traitement des papillomes de la vessie. Le traitement consistait à une série d'injections intramusculaires, associées à des badigeonnages à la bléomycine.

La chimiothérapie antimitotique par voie générale associant le Thio-tépa (agent alkylant à action cytolytique) et la bléomycine a permis la régression des cas de papillomes particulièrement extensifs [44], [99]. une autre étude [100], rapporte que le traitement à base de bléomycine a permis de réduire le volume des papillomes et de prolonger l'intervalle de croissance de ces papillomes.

Des effets secondaires peuvent se voir lors du traitement par la bléomycine. L'injection de la molécule s'accompagne souvent de fièvre et de frissons violents. Le traitement prolongé par la bléomycine se traduit par des troubles de la peau et des muqueuses. Cette toxicité traduit l'affinité de la bléomycine pour les revêtements épithéliaux. Plus important encore, la toxicité cumulative peut aboutir à la fibrose. Celle-ci apparaît au delà d'une dose totale cumulée de 200mg/m². Elle est susceptible d'entrainer une insuffisance respiratoire, et une asphyxie mortelle [101].

La bléomycine a été suspectée également d'être un cofacteur, au même titre que le tabac et l'irradiation, de l'évolution vers la malignité, c'est pour cette raison qu'elle n'est plus utilisée dans cette indication [101].

11. Les autres traitements

11.1 Le traitement anti-reflux :

Le RGO a été récemment impliqué dans l'exacerbation de la papillomatose laryngée, car il favorise la croissance des papillomes par le biais de l'inflammation induite par le liquide gastrique acide [43]. Le traitement du RGO semble jouer un rôle prépondérant dans l'évolution de la papillomatose laryngée. Il se traduit par une diminution de l'agressivité de cette affection. Le RGO favorise la survenue de complications post-interventionnelles lors du traitement de la papillomatose laryngée [43], [53].

Dans le cadre des médicaments anti-reflux, la cimétidine présente certaines particularités. Elle diminue le retentissement du liquide du reflux sur la muqueuse laryngée. Elle possède également un effet anti-HPV dont le mécanisme n'est pas encore clarifié. Elle a été

utilisé avec certains succès dans le traitement des verrues cutanées, mais son utilisation comme traitement de la papillomatose laryngée reste anecdotique [41].

A fortes doses, la cimétidine possède des propriétés immuno-modulatrices qui seraient également responsables de l'amélioration de l'évolution de la maladie, surtout au niveau trachéo-bronchique.

11.2 Le traitement des infections virales associées :

L'HSV et l'EBV s'associent volontiers aux formes agressives de la papillomatose de l'adulte [42]. Leur traitement par l'aciclovir abolit cette potentialisation et améliore le pronostic [83].

11.3 Les mesures hygiéniques :

Les facteurs irritants de la muqueuse laryngée doivent être évités. Ils sont essentiellement représentés par le tabac, et l'inhalation de substances irritantes et polluantes [68].

VIII. les indications

Classiquement, le traitement de la papillomatose laryngée se base sur les excisions chirurgicales itératives des papillomes, le traitement médical, étant envisagé en cas de récurrences rapides, ou d'extension vers les voies aériennes inférieures [53].

En cas de papillomatose laryngée peu récidivante et peu étendue, dite bénigne, le traitement désobstructif et mécanique par microchirurgie ou laser est la meilleure méthode [68]. En cas de formes agressives, le traitement chirurgical seul n'est pas suffisant, en raison de l'inaccessibilité de certaines lésions papillomateuses et du risque séquellaire engendré par les répétitions des gestes endoscopiques. C'est la raison pour laquelle le traitement médical s'impose [42]. Ce dernier comprend un traitement antiviral de cidofovir, éventuellement un traitement anti-reflux, quand ce dernier est objectivé par une PH-métrie.

Le respect des structures fonctionnelles du larynx doit être une préoccupation permanente du médecin traitant. Pratiquement tous les auteurs [42], [68], [102] sont d'accord pour éviter un traitement trop agressif lors des endoscopies de contrôle.

IX. L'évolution et le pronostic

1. L'évolution

Malgré la bénignité des lésions de la papillomatose laryngée, celle-ci peut être responsable d'une morbidité plus ou moins importante. Ainsi l'extension des lésions, leurs récidives itératives après leur ablation ou à distance de celle-ci, donnent habituellement à la maladie une évolution prolongée désespérante, mais aussi déroutante et imprévisible, telle lésion étendue pouvant guérir, telle autre minime pouvant s'étendre et récidiver.

De ce fait quelque soit l'aspect initiale de la lésion, et indépendamment de l'âge de son installation deux formes évolutives peuvent être isolées :

Les formes bénignes :

Dans les formes bénignes, les récidives sont espacées, peu florides. Les patients n'ont besoin que d'une ou deux laryngoscopies par an. Le symptôme essentiel est la dysphonie. La guérison survient régulièrement, soit spontanément, soit après quelques séances d'exérèses de papillomes [49]. Dans notre série on peut considérer que 15% de nos malades et jusqu'à ce jour n'ont pas présenté de récidives avec un recul supérieur à 3ans, présentent une forme bénigne, tout en sachant que leur évolution reste incertaine dans l'avenir. Des cas de récidives après plusieurs années de rémission ont été rapportés [103], [104] et l'HPV reste présent dans la muqueuse des deux tiers des patients même après rémission [105]. Il paraît donc difficile de parler de guérison totale de ces malades. Pour Kashima, la muqueuse étant toujours infectée par l'HPV, une réactivation peut survenir à la faveur de traumatismes ou d'une immunodépression [23]. Un des enfants de notre série (obs. N° 11) semble avoir présenté une rémission vers l'âge

de 14 ans. 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], [106].

► Les formes agressives : (figure 32)

Par la rapidité de leurs efflorescence et de leur récidives, par l'importance de leur volume, leur diffusion au delà du larynx vers la trachée surtout, les bronches, voire le parenchyme pulmonaire. Cette forme peut donner à l'affection un caractère de véritable malignité clinique.

Ainsi une surveillance très rapprochée du malade s'impose, elle veille à détecter des récidives, des complications iatrogènes ou une éventuelle transformation maligne.

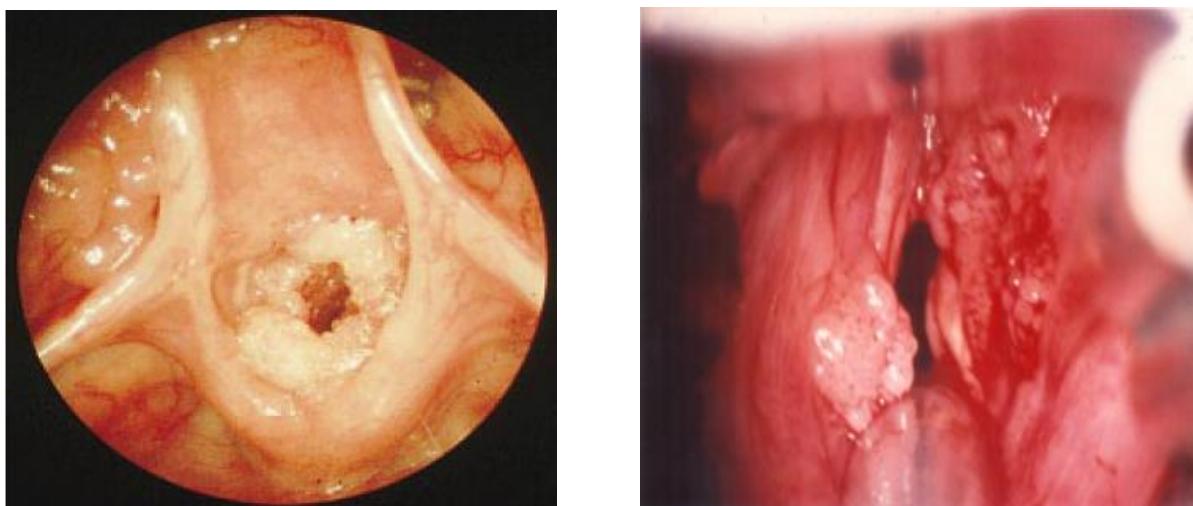


Figure 32: Formes agressives de la papillomatose laryngée

► Les complications

➤ les récidives :

Les récidives sont fréquentes, imprévisibles et capricieuses. L'intervalle entre deux récurrences est très variable, il est en moyenne de 12 mois chez l'adulte, et 4 mois chez l'enfant [42]. Il peut aller de deux semaines dans les formes très sévères, à plusieurs années dans les formes bénignes [43]. Ces récidives se manifestent cliniquement par des symptômes telle une

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

modification de la voix ou une dysphonie, ou par la survenue d'une complication, telle l'insuffisance respiratoire aigue.

Pour Doyle et Al, une forme est dite agressive s'elle nécessite plus de 10 interventions au total, plus de 3 intervention par an, une trachéotomie, ou s'elle diffuse en sous glottique [4].

Suivant cette définition, 70% de des malade de notre série ont une forme agressive vu leur récidives et leur trachéotomie, en sachant que la majorité des malades de notre série sont des enfants qui ont moins de nombre d'années pour accumuler un même nombre d'intervention, et présentent donc une forme d'évolution plus rapide. Par conséquent, suivant la définition donnée à la forme agressive, une différence est notée entre les adultes et les enfants et doit être pris en considération.

➤ La transformation maligne (figure 43)

La papillomatose peut évoluer vers la dégénérescence maligne. Sa survenue varie entre 2 et 7% [109], dans notre série on note un seul cas de dégénérescence maligne suite à une papillomatose laryngée très aggressive après 5ans d'évolution.

Cette complication se voit plus fréquemment chez l'adulte, il survient le plus souvent au niveau du larynx. La possibilité d'une transformation maligne rend légitime la pratique d'examens anatomopathologiques à chaque excision chirurgicale [37].



**Figure 37 : Carcinome épidermoïde du larynx après 12 ans d'évolution
d'une papillomatose laryngée**

Cette transformation maligne peut se voir des mois, voire des années après le début de la maladie et ce en absence de tout facteur favorisant connu du cancer du larynx [42]. Parmi les facteurs favorisant cette dégénérescence, on peut insister sur l'infection par des HPV carcinogènes surtout les sérotypes 16, 18 et 33, particulièrement, la mutation génétique de la P53 associé à une intégration de l'HPV 11 dans les lésions histologiques malignes. Cette association entraîne probablement une instabilité génétique et favorise ainsi le développement des lésions malignes [110].

➤ Extension œsophagienne :

L'extension œsophagienne de la papillomatose laryngée est exceptionnelle, sur le plan pratique elle se manifeste par une dysphagie qui peut être haute ou basse selon la localisation. Il peut s'agir d'une extension par contiguïté, de proche en proche, ou d'une extension par ensemencement à distance des papillomes ou des particules virales, d'autant que l'antigène viral est retrouvé dans les couches superficielles de l'épithélium malpighien de l'œsophage

A l'œsophagoscopie, ce sont des lésions exophytiques à base plus ou moins large, de petite taille. Histologiquement, on retrouve les caractères habituels des papillomes bénins.

Cette extension reste rare, sa fréquence ne dépasse pas 0,1% [49]. Dans notre étude on ne note aucun cas d'extension œsophagienne.

➤ les complications iatrogènes :

Ce sont les complications de l'intubation, de la trachéotomie et de la microchirurgie

L'intubation trachéale et la trachéotomie, permettent souvent la survie des malades en remédiant à une obstruction des voies aériennes supérieures ou en assurant une assistance ventilatoire. Ces deux techniques donnent lieu cependant à des complications qui sont plus fréquentes chez l'enfant.

L'intubation entraîne par des phénomènes inflammatoires un décollement de l'épithélium de la membrane basale et une nécrose de la sous muqueuse en regard des pièces cartilagineuses qui siège au niveau de la partie postérieure du larynx.

Quand à la **trachéotomie**, d'une par elle peut être responsable de plusieurs complications, représentées par les trachéomalacie localisées, et par les sténoses (figure 40) organiques fibreuses cicatricielles ou granulomateuses. D'autres part plusieurs études ont incriminé la trachéotomie comme étant un facteur de risque péjoratif dans **la dissémination des papillomes vers l'arbre trachéo-bronchique** [107] (figure 34), paradoxalement dans notre étude où 70% de nos patients ont été trachéotomisé, seulement un malade a présenté une dissémination trachéale, ce qui relativise ce facteur de risque à la manière dont la quelle elle a été réalisé.

Cette extension broncho-pulmonaire reste redoutable, mais elle est rare, sa fréquence est très variable entre 0 et 25% selon les études. Le tableau suivant montre une comparaison selon différentes études :

Figure 33 : Le taux des atteintes pulmonaire dans les études et leur comparaison avec notre étude

L'auteur	Les années d'études	Le pays	Le nombre des cas	Le pourcentage des atteintes broncho-pulmonaires
Silverberg	1974 – 1993	Danemark	57	0%
Doyle	1980 – 1990	USA	20	5%
Soldatski	1988 – 2003	Russie	448	1,8%
Pou	1990 – 2002	USA	45	25%
Tasca	2000 – 2004	Ukraine	103	3,9%
Notre série	2002 – 2010	Maroc	20	5 %
CHU de Marrakech				

Il faut signaler que la localisation pulmonaire primitives n'existe pas, elles sont toujours secondaires à une papillomatose laryngée. L'atteinte broncho-pulmonaire se manifeste radiologiquement par des opacités arrondies, denses, homogènes, disséminées dans les deux champs pulmonaires, évoluant spontanément vers l'excavation (figure 35). Ces formes diffuses sont en règle peu accessibles à la thérapeutique.

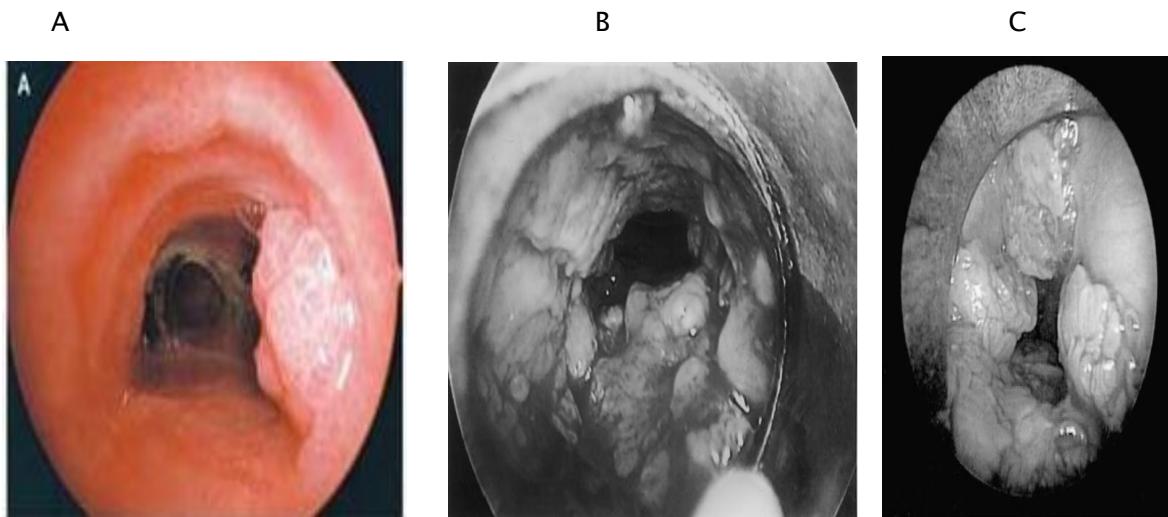


Figure 34 : Atteinte trachéale (A, B) et œsophagienne (C) au cours d'une papillomatose laryngée.

Pour la microchirurgie ses complications sont essentiellement représentées par l'atteintes des éléments nobles ligamento-musculaires des cordes vocales [44] (figure 36). Elles peuvent compromettre les fonctions phonatoires et respiratoires du larynx. Dans notre série une patiente a présenté **une synéchie de la commissure antérieure** après une 2eme récidive qui était très agressive, un autre malade a gardé une fuite glottique séquellaire.

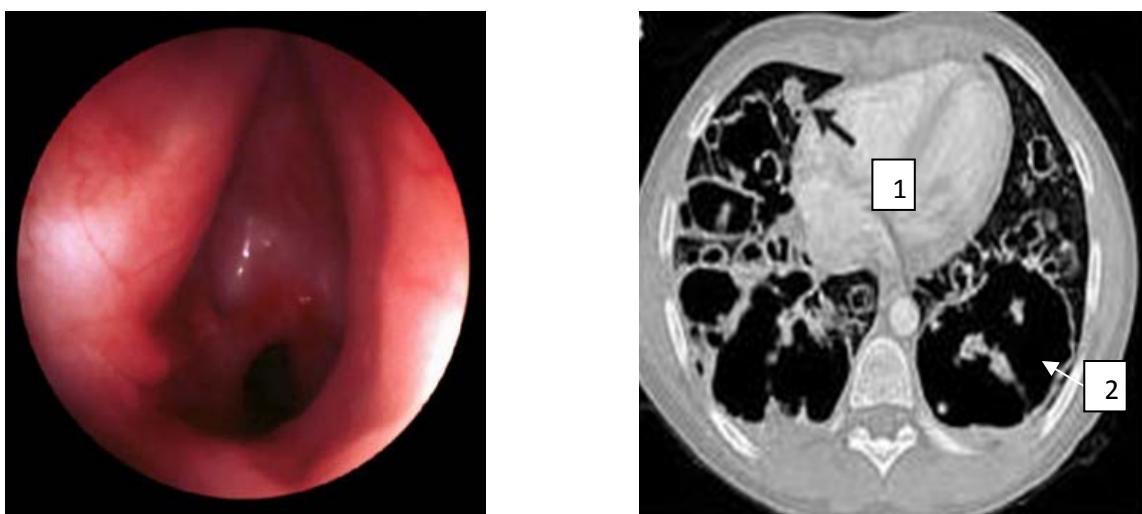


Figure 36 : sténose laryngée séquellaire
après plusieurs séances d'épluchages
une excavation (flèche 2)

Figure 35: atteinte pulmonaire
exprimé par un nodule (flèche 1) et

➤ Le retentissement sur l'état général :

Le retard staturo-pondéral plus au moins marqué, lié aux difficultés d'alimentation. Des problèmes psycho-intellectuels du fait des hospitalisations fréquentes, des problèmes de communication en relation avec un retard de l'acquisition du langage, l'angoisse qui en est la traduction rend encore plus difficile certains thérapeutiques, notamment lors des tentatives de décanulation [108].

2. Le pronostic

Il est très difficile de donner un pronostic, car si des formes rares, localisées sont peu évolutives, la plupart des papillomatoses laryngée ont un potentiel de récidive important et évoluent de façon imprévisible au fil des années. L'âge demeure un élément important à considérer, lorsque les symptômes apparaissent chez le nourrisson ou le petit enfant.

Les papillomes peuvent obstruer une filière laryngée étroite et mettre en jeu la vie de l'enfant si un geste salvateur n'est pas réalisé. Si une trachéotomie est alors installée, des complications sont encore à craindre, soit par des surinfections broncho-pulmonaires, soit par extension dans l'arbre trachéo-bronchique des lésions.

Les formes récidivantes nécessitent de nombreuses interventions chirurgicales sous anesthésie générale, compromettent ainsi le développement psychomoteur d'un enfant déjà perturbé par les carences de communication dues à sa dysphonie.

Donc la papillomatose laryngée reste une maladie déconcertante par son génie évolutif, grave par ses conséquences cliniques, pouvant même menacer le pronostic vital dans un nombre de cas non négligeables.

X. La prévention

Le traitement de la papillomatose laryngée est difficile, il est essentiellement symptomatique et ne comporte pas des modalités curatrice efficaces. Aussi le meilleur

thérapeutique est représenté par la prophylaxie. Celle-ci doit intéresser aussi bien le patient que le personnel des équipes soignantes, elle doit viser l'éviction de toute contamination.

1. La prévention chez les patients :

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

- La contamination par auto-inoculation :

Le traitement approprié des verrues cutanées de la main permet de venir à bout de ce mode de transmission

- La contamination sexuelle :

Les infections à HPV dont des infections sexuellement transmissibles. Leur transmission est favorisé par la multiplicité des partenaires sexuels, la pratique de rapports sexuels non protégé avec des sujets contaminés et le contact avec des lésions ano-génitales infectées ou des sécrétions contaminés [43], [111]. C'est la raison pour laquelle la meilleure prévention passe inéluctablement par l'adoption d'un comportement sexuellement sain.

- La contamination néonatale

Ce mode de transmission est un fait bien documenté. Celle-ci est définie par deux éléments : l'infection maternelle par l'HPV avant ou pendant la grossesse et le contact du fœtus avec le virus.

- L'infection maternelle par l'HPV : la prévention doit passer par le dépistage systématique des infections génitales à HPV, la recherche d'une dysplasie cervicale ou de condylomes génitaux. Le traitement de ces lésions avant la grossesse évitera au nouveau-né le risque potentiel de contamination par ce virus [112]
- Le contact du fœtus avec l'HPV : la césarienne était considérée comme une prévention efficace contre la transmission mère-enfant de l'infection, car elle court-circuite le passage du fœtus dans la filière génitale infectée [41].

Cependant, la mise en évidence de l'ADN de l'HPV dans le sang périphérique maternel et dans le liquide amniotique, indique que l'HPV est capable de traverser la barrière placentaire et d'infecter le fœtus dans l'utérus. Ceci fait de la césarienne une méthode de prévention inappropriée [112]. Par contre l'intervalle entre la rupture de la poche des eaux et la délivrance serait le principal facteur prédisposant à la transmission mère-enfant. Plus cet intervalle est long, plus le risque d'infection encouru par le nouveau-né est grand. L'intervalle optimal pour éviter la contamination, serait moins de deux heures [112].

1-1 La prévention chez l'équipe soignante :

La transmission aérienne de l'HPV par le biais de la fumée du laser lors du traitement des lésions induites par l'HPV est suspectée [57].

Une attention particulière doit être portée lors de l'application du laser. Afin d'éviter la contamination du personnel soignant. Elle se fait par une bonne aspiration de la fumée et par l'application de masques lors de l'excision des lésions [113]. Ces mesures sont suffisantes pour palier à une éventuelle contamination.



CONCLUSION



La papillomatose laryngée une affection ubiquitaire, causée par l'HPV. C'est une affection relativement rare. Elle atteint habituellement les enfants, mais peut toucher l'adulte également. C'est une pathologie qui reste déroutante par son étiopathogenie, ses aspects cliniques et son évolution imprévisible, pouvant menacer le pronostic vital.

Bien que le diagnostic de la maladie soit aisé, la prise en charge reste par contre difficile.

Le respect des structures fonctionnelles du larynx doit être une préoccupation permanente du médecin traitant. L'essentiel du traitement reste symptomatique, en effet plusieurs médications ont été prescrites, mais aucune ne s'est révélée curatrice. Les gestes instrumentaux visant la tumeur elle-même demeurent essentiels dans le traitement de la papillomatose laryngée.

La surveillance endoscopique doit être instaurée par crainte d'une dégénérescence maligne.

Nous terminons sur une note d'espoir qui repose sur les travaux immunologiques et virologiques concernant l'HPV et qui permettant peut être, à court terme de disposer d'un traitement antiviral efficace contre la papillomatose laryngée.

Annexe 1 : Fiche d'exploitation

Fiche d'exploitation

Nom..... prénom.....

Numéro dossier

Age..... sexe F M

2.1 Motif de consultation :

- Dysphonie oui non
 - Mode d'installation progressive aigue
 - Dyspnée non oui
 - Légère modérée sévère
 - Bruit respiratoire (stridor)
 - Gène laryngée oui non
 - Toux chronique oui non
 - Hémoptysie oui non

2.2. ATCD Personnels:

- Diabète oui non
 - Contage tuberculeux oui non
 - Accouchement par voie basse césarienne (mode de contamination)
 - Trachéotomie non oui la date la durée.....
 - Traumatisme laryngé oui non
 - Verrue cutanée oui non
 - Autres

Familiaux

- Diabète oui non
- Contage tuberculeux oui non
- Diabète oui non
- Infection chez la mère par le HPV6 (sous forme de condylome vénériens cervicaux) ou HPV 11
- Autres

2.3. Les données cliniques

- Date d'apparition des symptômes (pronostic) avant 6mois après 6 mois
- Poussée ou régression pendant la grossesse ou puberté oui non
- L'examen de la cavité buccale et de l'oropharynx : existe il une lésion papillomateuse Oui non
- La rhinoscopie antérieure : rhinite (facteur de risque)
oui non
- L'examen au miroir : oui non si oui aspect des lésions
- La Nasofibroscopie : le siège de la lésion : glottique sus glottique
Sous glotte
- Aspect des lésions : bourgeonnantes en touffes framboisées
planes

2.4.Laryngoscopie direct en suspension sous AG

- Le mode d'anesthésie (intubation) :
Sonde orotrachéale (quelle type si laser...) Ponction intercricotraché
Coniotomie trachéotomie
- Masque laryngé La jet ventilation

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

- L'aspect des lésions : bourgeonnants sessiles pédiculés planes
 - Le site des lésions laryngé (les zones de prédilection: les joncions squamo-ciliaires) :
Les ventricules La surface inférieure des cordes vocales La margelle laryngée
La partie moyenne de la face laryngée de l'épiglotte

Autres.....

2.5. Biopsie avec études anatomo-pathologiques oui non

Existe il dysplasie oui non

Le terme nosologique utilisé pour étiqueter le résultat final de la PL

2.6. Atteinte trachéale et bronchique oui non

Si oui DéTECTé par : la TDM thoracique la RX du thorax

2.7. Les modalités thérapeutiques utilisées :

2.7.1Les traitements symptomatiques :

- Exérèse des papillomes à la pince
 - Vaporisation au laser quel type
 - Laser CO₂ laser KTP
 - Laser Argon Le Laser-PDT
 - Les deux
 - Le microdébrideur
 - Autres traitements symptomatiques.....
 - Ya t il des complications post opératoires oui non si oui :
 - synéchies ant et/ou post
 - Brides fibreuses
 - Œdème chronique des étages sous et/sus glottiques
 - Fuite glottiques ant et/ou post

2.7.2. Les traitements à visée curative : oui non

Si oui l'Interféron alpha l'I ndol-3-carbinol

A quelle dose.....

Autres traitement curatives

2.9. L'évolution :

- Rémission complète

- Récidive oui non

 Si oui : à quel intervalle de la 1ere laryngoscopie direct.....

 Extensives oui non

 Si oui trachéale bronchique

 Peu florides très florides

 Nécessite combien de laryngoscopie direct/an

- Cancérisation oui non

Si oui : quel type histologique

Annexe 2 : Rappel anatomique

Rappel anatomique du larynx

1.éléments constituants :

Le larynx joue un rôle essentiel dans la phonation, la respiration et la déglutition.

Dans la phonation, il permet l'émission des sons fondamentaux qui vont être modulés par les cavités de résonance sus-glottiques, les mouvements de la langue et des lèvres. Sur le plan respiratoire, il représente la partie supérieure de la trachée.

Enfin dans la déglutition, sa fermeture protège les voies aériennes inférieures.

On distingue deux parties dans le larynx :

- Le tube laryngé qui prolonge la trachée dans le pharynx, il joue le rôle de sphincter grâce aux arytenoïdes et leurs muscles. Il est soutenu par le cricoïde
- L'appareil thyro-hyoïdien, constitué par l'os hyoïde, la membrane thyro-hyoïdienne et le cartilage thyroïde, il soutient et protège le tube laryngé .

a- situation et dimensions au cours de la croissance :

-Chez le nouveau-né, le larynx est très haut, le bord libre de l'épiglotte se situe très près du voile du palais ou même à son contact, ce qui impose une respiration nasale jusqu'à quatre mois.

Le sommet de l'épiglotte se situe à la partie inférieure de C1, le plan de la glotte de se projette au milieu de C3

- Au cours de la croissance le larynx descend chez l'adulte, le bord inférieur du larynx atteint le disque C6-C7 et la glotte se projette devant C5

b- Diamètre de la filière laryngée

L'introduction d'une sonde ou d'un tube dans la lumière laryngée doit être adaptée au calibre de sa filière qui varie avec l'âge [6], [7]

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

En pratique on utilise les diamètres suivants en fonction de l'âge :

Avant 6 mois : 4 à 5 mm

A 6 mois : 6 mm

A 18 mois : 7 mm

A 4 ans : 8 mm

A 7 ans : 9 mm

A 14 ans : 10 mm

Femme adulte : 11 à 12 mm

Homme adulte : 12 à 13 mm

Le diamètre sous glottique néo-natal est de 6 mm, et chez l'enfant de 10 ans, il est de 8 à 11 mm. Et donc pour diminuer de 50% la filière laryngée, il suffit d'un œdème de 1 mm d'épaisseur chez un nourrisson alors chez l'adulte il faut 2,5 mm.

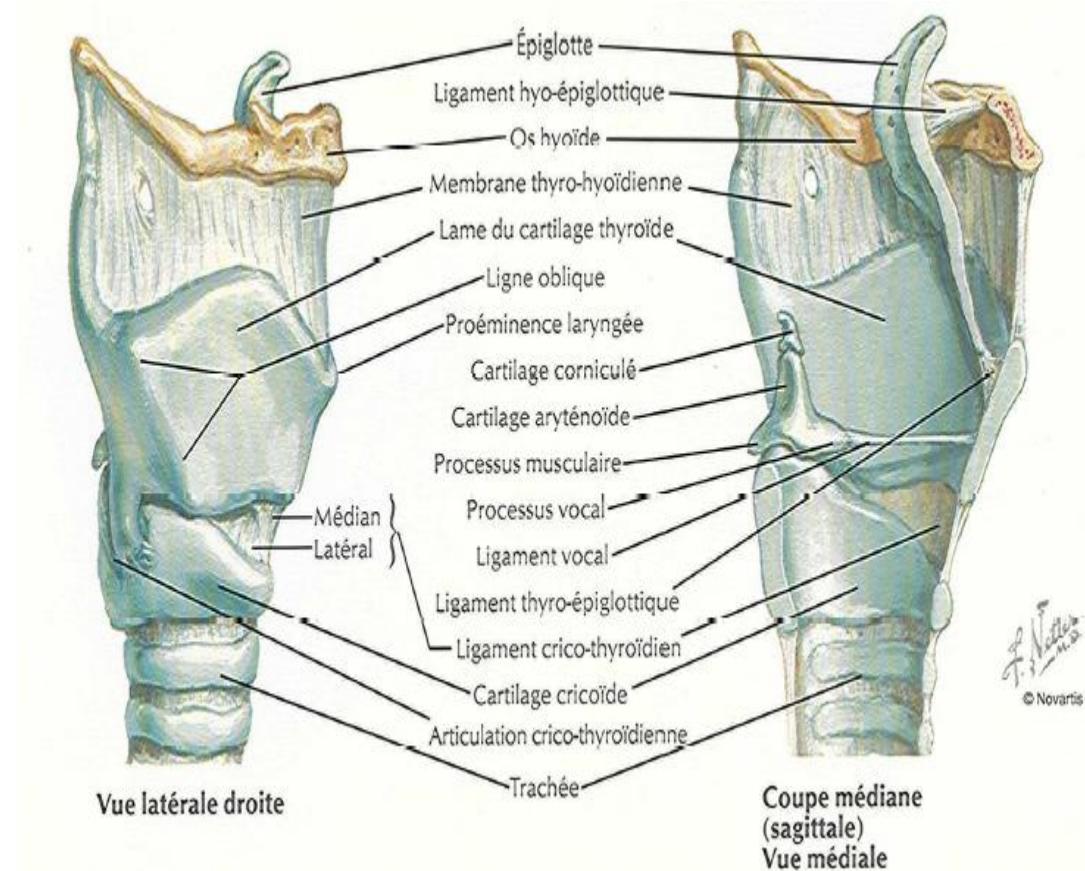


Figure 38

C- La morphologie du larynx

Le larynx est un tube coudé et rétréci à sa partie moyenne. Sa partie interne ou endolarynx peut être divisée en trois étages (figure 39) par rapport au plan des cordes vocales :

- L'étage glottique (figure 40)

C'est l'espace compris entre le bord libre des cordes vocales. Les deux cordes vocales constituent l'élément noble du larynx.

Ces deux rubans blanc nacré parcourus par des fines striations vasculaires longitudinales, s'étendent de l'aryténoïde en arrière à l'angle rentrant du cartilage thyroïde en avant.

Séparées en arrière par la région interarythenoïdienne qui constitue la commissure postérieure, les cordes se rejoignent en avant formant la commissure antérieure.

La longueur est de 25 à 30 mm chez l'homme et 20 à 23 mm chez la femme, chez les nouveau-nés de sexe masculin, elle est de 5,6 mm et de 4,5 mm chez le nouveau-né de sexe féminin.

- L'étage sus-glottique

Comprend le vestibule laryngé et le ventricule de Morgani.

-Le vestibule laryngé : on lui distingue quatre parois

En avant, l'épiglotte.

Latéralement, les deux bandes ventriculaires

En arrière, l'échancrure inter-aryténoïdienne qui constitue la paroi postérieure du vestibule

-Le ventricule de Morgani.

C'est une dépression comprise entre la bande ventriculaire en haut et la corde vocale en bas. Plus développée chez l'homme que chez la femme, le ventricule de Morgani est de forme et dimensions très variables.

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

- L étage sous glottique

La sous glotte est la portion la plus rétrécie de la filière laryngée. A ce niveau la cavité laryngé s'élargit progressivement du haut en bas pour s'unir a la trachée

Cet étage répond :

- En dehors et en haut au muscle crico-aryténoïdien latéral et au faisceau inférieur du muscle thyro-aryténoïdien.
- En bas bordé par la membrane crico-thyroïdienne, en avant de la surface interne du cricoïde latéralement.

La muqueuse se laisse facilement se distendre par des phénomènes inflammatoires surtout chez l'enfant ce qui explique la fréquence des œdèmes sous glottiques.

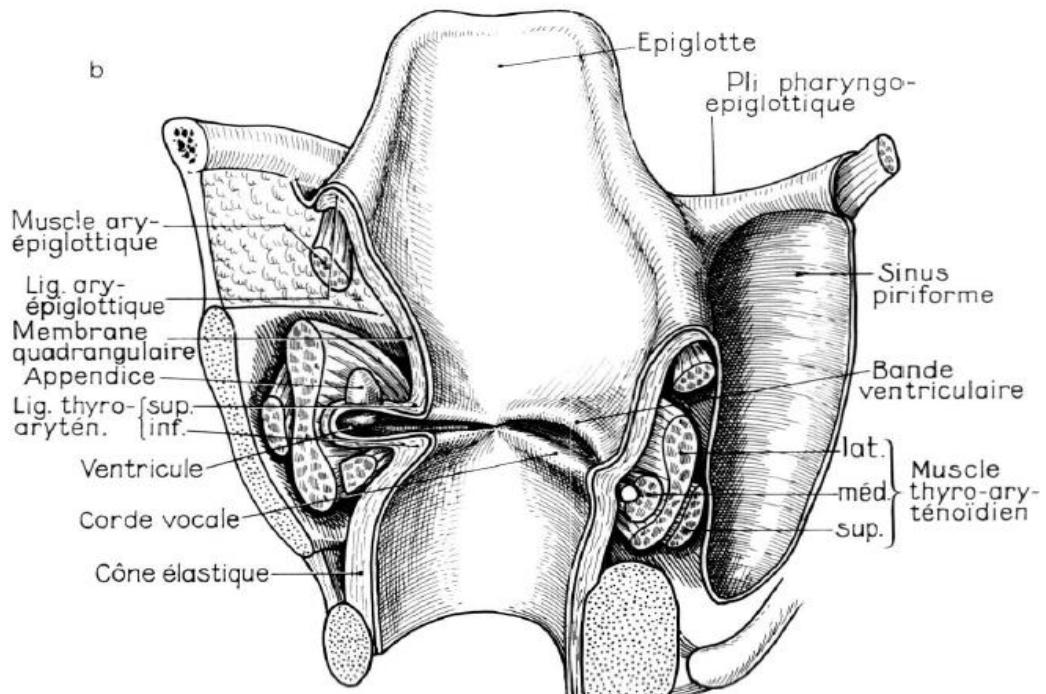


Figure 39 : les 3 étages du larynx (vu postérieure)

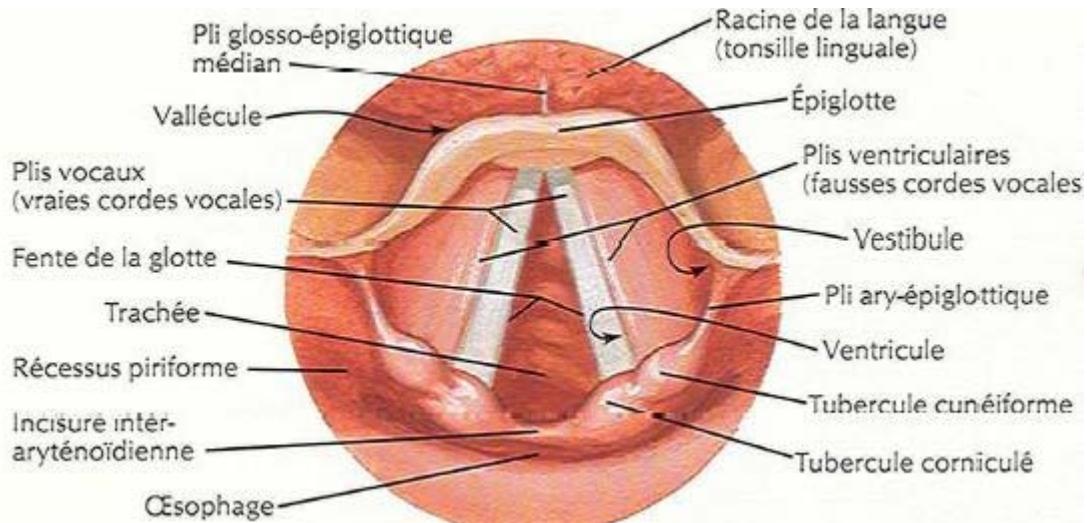


Figure 40 : vue endoscopique du larynx

D. La morphologie de l'endolarynx

Comprend une muqueuse doublée d'une membrane élastique qui la soutient ; très mince au niveau des ventricules et s'épaissit par endroit où elle constitue des ligaments.

Sur la face antérieure de l'épiglotte, la muqueuse se décolle très facilement. Cette zone peut être le siège d'un œdème considérable alors qu'ailleurs la muqueuse est adhérente.

2. Rapport du larynx (figure 41)

2.1 Rapport avec la paroi cervicale :

Le larynx est un organe superficiel saillant à la partie antérieure et médiane du cou qui répond de la superficie à la profondeur à :

- la peau
- l'aponévrose cervical superficielle, fixé en haut à l'os hyoïde, doublé latéralement pour engainer les deux muscles sterno-cleido- mastoïdiens.
- les deux veines jugulaires antérieures la traversent pour gagner l'espace sus sternal
- l'aponévrose cervical moyenne tendu d'un omo-hyoïdien à l'autre, engaine les sterno cleido mastoïdiens.
- Le corps de la thyroïde s'applique sur le larynx entouré de sa capsule propre :

Les lobes latéraux thyroïdiens recouvrent le cartilage cricoïde et la moitié inférieure de la partie postérieure du cartilage thyroïde, en arrière de la ligne oblique.

L'isthme, d'importance variable, effleure souvent le cricoïde. Il s'en détache la pyramide la luette qui remonte verticalement sur le cartilage thyroïde, le plus souvent à gauche

- Latéralement et à distance, les pédicules vasculo-nerveux du cou.

2.2 Rapports pharyngés

Le larynx répond

- En arrière : à la paroi postérieure de l'hypopharynx, devant la colonne cervicale.
- En avant : la muqueuse qui recouvre l'épiglotte se continue avec celle de la base de la langue.

A ce niveau se trouvent délimitées deux fossettes glosso-épiglottiques, par trois replis glosso épiglottiques, médian et deux latéraux. Ces derniers sont le versant antérieur des replis pharyngo-épiglottiques.

- Latéralement : les gouttières pharyngo laryngées ou sinus piriformes limités en haut par le repli pharyngo-épiglottique qui sépare la fossette glosso épiglottique du sinus piriforme, donc l'oropharynx de l'hypopharynx. Cette zone a un grand intérêt en carcinologie.

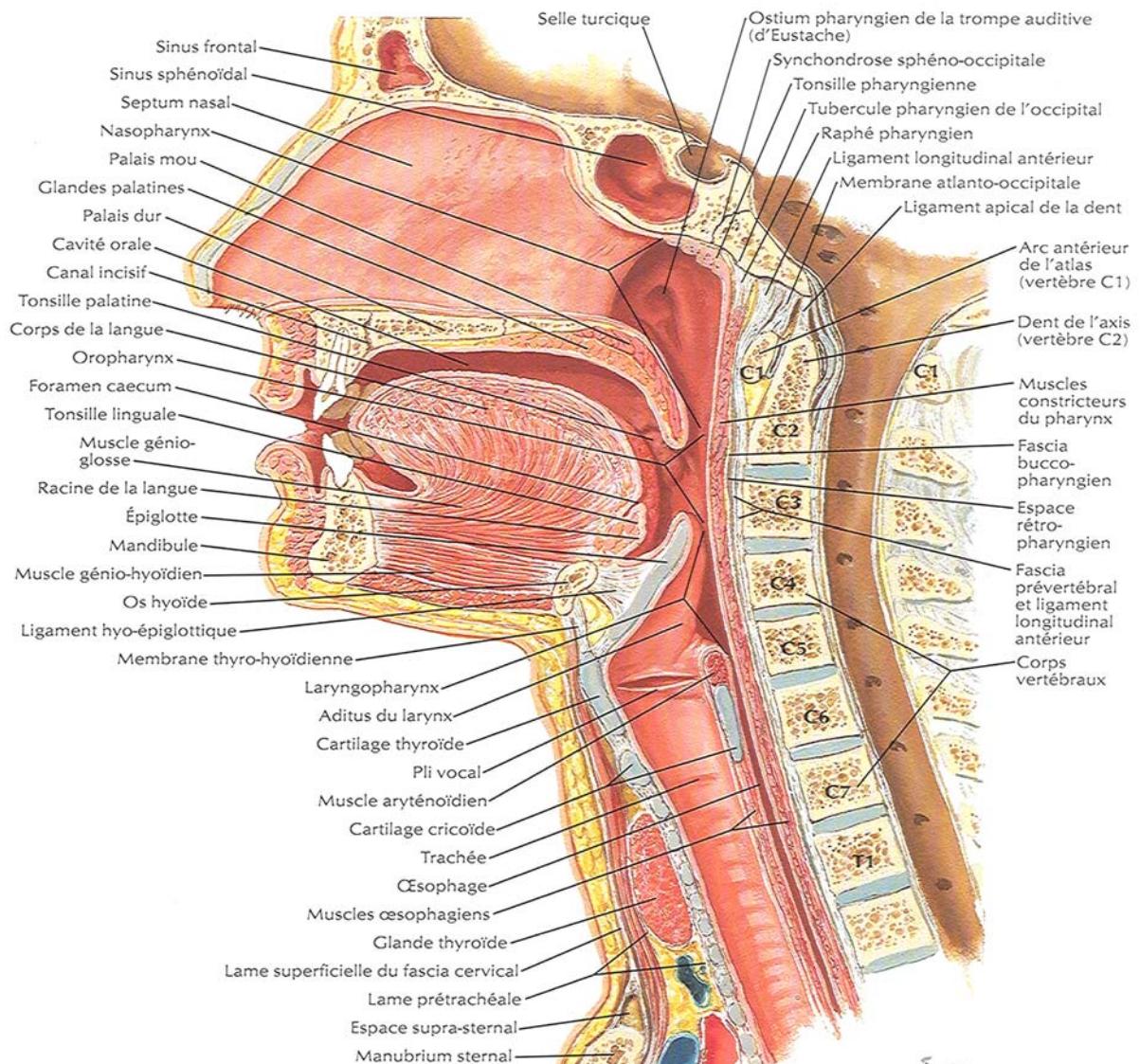


Figure 41 : les rapports du larynx

3. vascularisation- innervation : (figure 42)

3.1 Vascularisation :

- Artères :

Le système artériel du larynx est tributaire des artères thyroïdiennes. On distingue un pédicule supérieur et deux pédicules inférieurs

- L'artère laryngée supérieure

Est l'artère principale du larynx. Se détache de l'artère thyroïdienne Supérieure, rarement de la carotide externe, accompagné de nerf laryngé supérieur.

- L'artère laryngé antéro- inférieure

Né de la terminaison de la thyroïdienne inférieure, représente la branche terminale interne. Se termine au niveau de la membrane crico-thyroïdienne en se divisant en deux branches : interne et externe.

- L'artère laryngée postéro inférieure

Une collatérale de l'artère thyroïdienne inférieure. Elle monte verticalement dans l'angle trachéo-œsophagien à côté du récurent.

- L'arcade anastomotique : ces trois systèmes artériels sont richement anastomosés entre eux il existe deux arcades verticales, antérieure et postérieure, et une arcade transversale inférieure, ces arcades sont intra laryngées et sous perichondrales

- Les veines :

Elles suivent le même trajet que les artères souvent plexiformes empruntent surtout deux courants, satellites des artères laryngées supérieures et antéro inférieures. Elles gagnent la veine thyroïdienne supérieure ou le tronc thyro-lingo-facial.

- Les lymphatiques

➤ Le réseau d'origine :

Dans la région sus glottique, le réseau est particulièrement riche et en continuité avec le sinus piriforme. La région glottique est très pauvre en lymphatiques, enfin dans la région sous glottique, le réseau lymphatique est relativement riche

➤ Les troncs collecteurs :

Sont satellites des artères. Il existe trois pédicules :

Le pédicule supérieur qui draine le réseau sus glottique, puis gagne les ganglions de la chaîne jugulo-carotidienne.

Le pédicule antérieur provient de la sous glotte et se draine vers les ganglions pré-laryngés de Poirier situés devant la membrane cricothyroidien, les ganglions pré-trachéaux et les ganglions jugulaires moyens

Le pédicule postérieur provient aussi de la sous glotte et se jette dans les ganglions supérieurs de la chaîne récurrentielle.

Il importe de remarquer :

- ❖ L'unité de drainage du réseau sus glottique vers la chaîne jugulaire
- ❖ La pauvreté du réseau lymphatique des cordes vocales
- ❖ La pluralité des collecteurs de la région sous glottique

3.2 L'innervation (figure 43)

L innervation du larynx est assuré par deux branches du vague(X) :

➤ Le Nerf laryngé supérieur, nerf essentiellement sensitif, et classiquement moteur pour le seul muscle crico-thyroïdien ; fait partie du pédicule laryngé supérieur avec les veines et les artères

C'est un nerf de gros calibre, ses branches terminales sont :

- Les rameaux linguaux pour la base de la langue
- Des rameaux epiglottiques
- Des rameaux laryngés qui énervent toute la muqueuse de la région sus glottique et de la corde vocale
- Des rameaux pharyngés pour l hypopharynx

➤ Le nerf laryngé externe, peu volumineux, il est satellite de l'artère laryngée antéro-inferieure, séparé d'elle par le muscle sterno-thyroïdien

Le nerf récurrent énerve tous les autres muscles intrinsèques du larynx [6], [7]

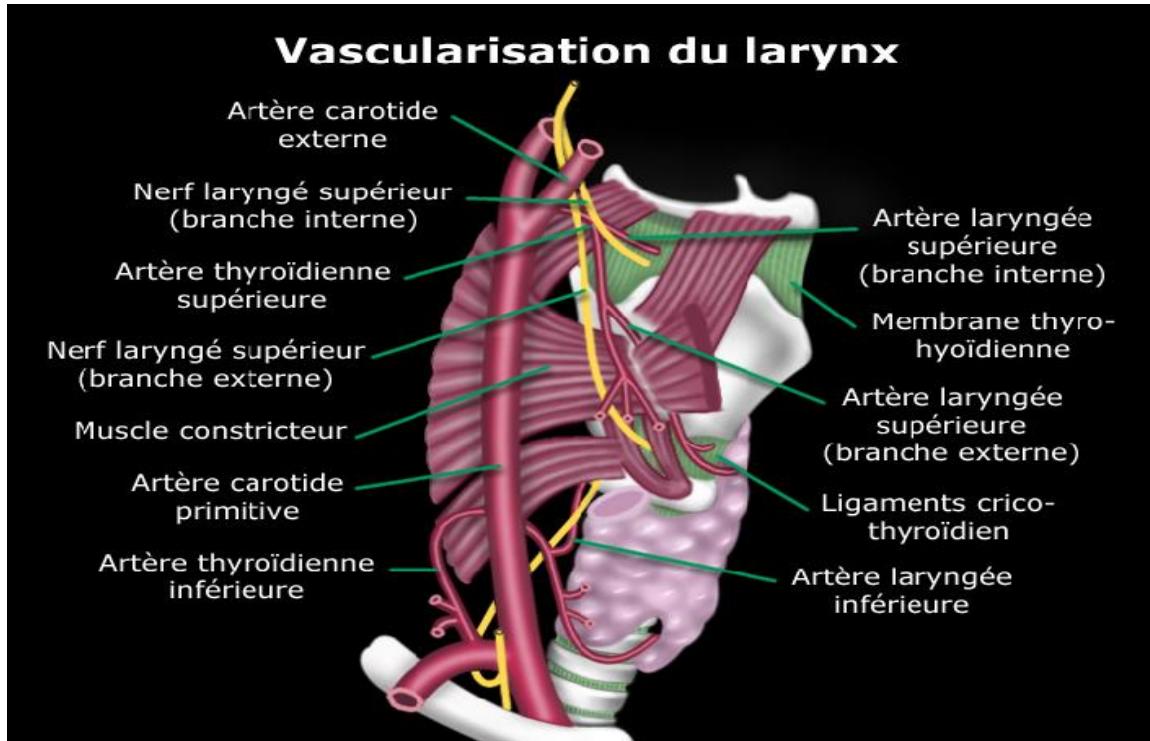


Figure 42-les vaisseaux du larynx

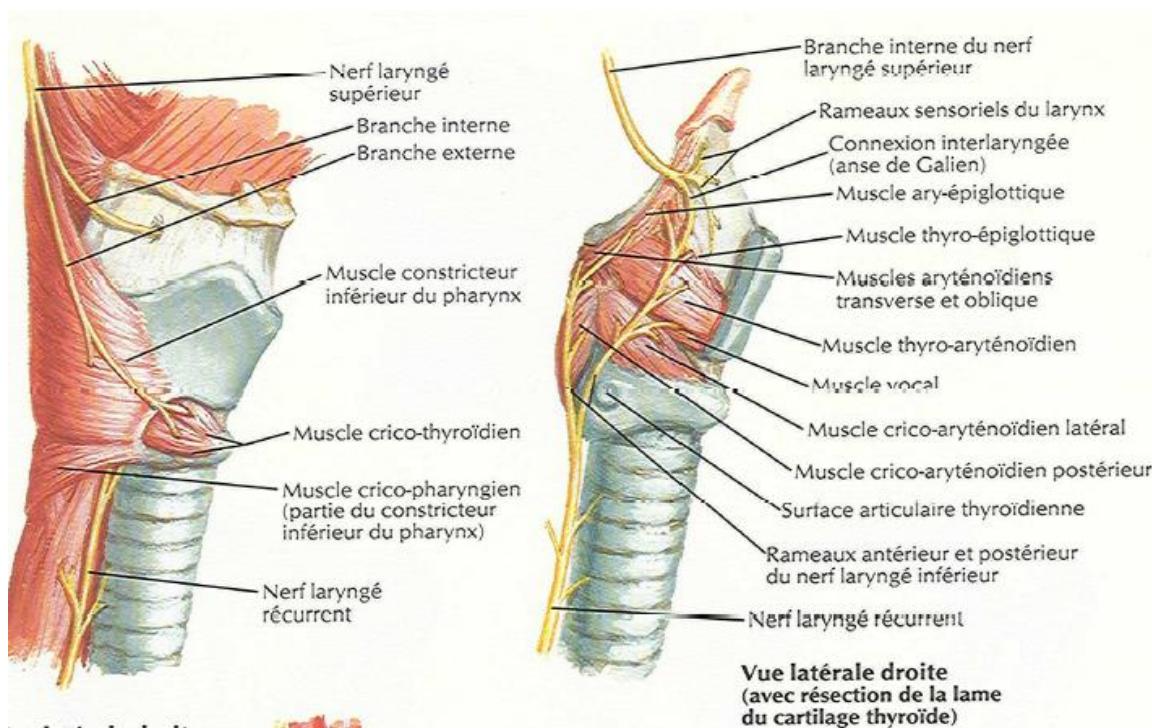


Figure 43 : les nerfs du larynx

Annexe 3 : rappel histologique du larynx

IV. Le rappel histologique du larynx

Histologiquement, la muqueuse laryngée a une morphologie variable. Les deux faces épiglottique sont revêtues d'un épithélium malpighien, bien que des plages d'épithélium cilié puissent se rencontrer parfois.

La cavité laryngée est tapissée par un épithélium respiratoire cylindrique à l'exception des cordes vocales et des replis ary-épiglottiques recouvertes par un épithélium malpighien. Plus bas la sous glotte possède un épithélium respiratoire comme la trachée et les bronches.

Des glandes séreuses et muqueuses se rencontrent au niveau de toute la muqueuse à l'exception des cordes vocales. Elles sont particulièrement abondantes au niveau des bandes ventriculaires et des ventricules.

Si l'épithélium de bordure présente une membrane basale continue, le stroma sous jacente montre des caractères variable ; peu abondant en certaines zones, il est par contre abondant et lâche à la face antérieure de l'épiglotte, au niveau des replis ary-épiglottiques et dans certaines zones glotto-sous glottiques ; ceci explique l'intensité des réactions œdémateuses allergiques ou poste radiothérapeute au niveau de la margelle en particulier.

Des fibres élastiques, se rencontrent dans la zone sous-épithéliale, mais elles sont en plus de grand nombre dans la corde vocale où elles constituent deux couches séparées :

L'une grêle sous épithéliale, l'autre plus profonde et plus dense en contact avec le muscle strié thyro aryénoïdien de la corde.

Entre ces deux couches, un tissu conjonctif qui s'œdemate considérablement au cours des phénomènes inflammatoire constitue l'espace de Reinke permettant une bonne biopsie sans que le plan musculaire de la corde vocale soit lésé.

Le ventricule laryngé, cavité ovoïde invaginé entre la corde et la bande ventriculaire est recouvert par un épithélium respiratoire. Le stroma de la muqueuse ventriculaire contient des nappes de tissu lymphoïde au point qu'on a pu décrire cette zone comme une véritable amygdale laryngée.

Le cartilage thyroïde, cricoïde et arytenoïde, sont ces cartilages qui s'ossifient avec l'âge. Cette ossification est surtout nette à la partie inférieure et postérieure des ailes thyroïdiennes à la partie postéro-inferieure des arytenoïdes, et à la partie postérieure du chaton cricoidien [7], [8], [9].

La muqueuse laryngée est constituée d'un épithélium, d'une membrane basale et d'un chorion contenant des éléments glandulaires et vasculo-nerveux [10].

L'épithélium est pavimenteux stratifié ou de type respiratoire selon les régions laryngée considérée. Schématiquement, l'épithélium pavimenteux stratifié recouvre la margelle laryngée ; la face supérieure et le bord interne de la corde vocale. Le reste de l'endolarynx est tapissé par l'épithélium cylindrique stratifié cilié.

L'épithélium pavimenteux stratifié comprend une membrane basale, une couche de cellules basales peu différenciées et neuf à dix assises de cellules qui subissent une différenciation progressive et deviennent des cellules superficielles non kératinisées, à noyau petit, à cytoplasme abondant avec une desquamation physiologique.

Le chorion est constitué d'un tissu conjonctif banal renfermant quelques fibres élastique et surtout des glandes séro-muqueuses qui assurent la lubrification des épithéliums. Elles sont situées au niveau de la face laryngée de l'épiglotte, des arytenoïdes et de la sous glotte [10].

Annexe 4 : La Physiologie du larynx

La physiologie du larynx :

Le larynx est mis en jeu dans trois fonctions essentielles des cavités aérodigestif supérieures : la phonation, la respiration et la déglutition. Ainsi le signal acoustique produit par l'acte phonatoire résulte de la mise en vibrations du flux d'air expiratoire émis dans le poumon. Cette mise en oscillation est effectuée par les cordes vocales.

A. la phonation : (rôle des cordes vocales)

Les caractéristiques anatomiques des cordes vocales permettent, grâce à leurs structures feuillettées, une vibration passive de la muqueuse du bord libre sous l'influence de l'air phonatoire.

Ces mouvements des cordes vocales sont assurés par la musculature intrinsèque du larynx, qui peut être divisés en 3 groupes selon leur rôles :

- ❖ Les muscles adducteurs des plis vocaux
- ❖ Le muscle abducteur des plis vocaux
- ❖ Les muscles tenseurs des plis vocaux

Tous ces muscles ont au moins, une insertion sur le cartilage arytenoïde (sauf le muscle crico-thyroidien) ce qui met en évidence le rôle majeur de ce petit cartilage dans la physiologie laryngée.

1. les muscles adducteurs des plis vocaux :

- Le muscle crico- arytenoïdien latérale : sa contraction attire en avant et latéralement le processus musculaire de l'arytenoïde ainsi les pli vocal se rapproche de la ligne médiane et rétrécie la glotte
- Le muscle thyro-arytenoïdien moyen : sa contraction entraîne un double mouvement : par ses insertions arytenoïdiens, il est adducteur et par ses insertion épiglottiques, il fait basculer le cartilage l'épiglottique sur arytenoïde

- Le muscle thyro-aryténoïdien supérieur
- Le muscle aryténoïdien transverse
- Le muscle aryténoïdien oblique

Constricteurs de la glotte

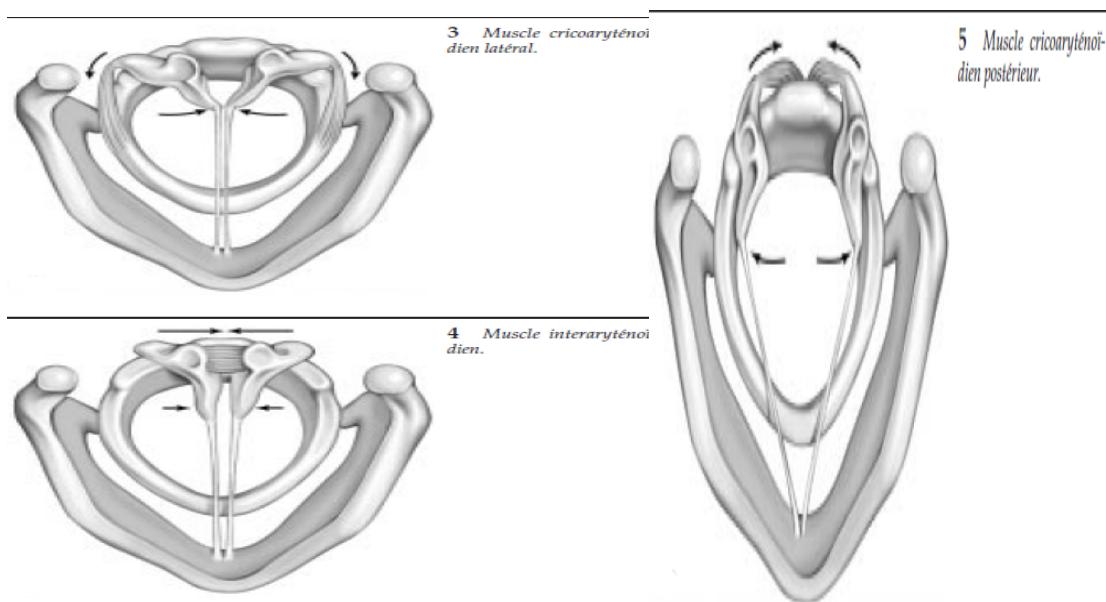
2. Le muscle abducteur des plis vocaux :

- Le muscle crico-aryténoïdien postérieure : sa contraction attire en bas, en arrière et médalement le processus musculaire aryténoïdien : le pli vocal s'éloigne de la ligne médiane et s'élève. Il dilate la glotte.

3. les muscles tenseurs des plis vocaux

- Le muscle crico-thyroidien dont la contraction abaisse le cartilage thyroïde par un mouvement de rotation autour de l'axe des articulations crico-aryténoïdien : il tend les plis vocaux
- Le muscle thyro-aryténoïdien inférieur sa contraction met en contraction les plis vocaux

Le schéma suivant montre leurs différents actions :



A. La respiration :

Il s'agit d'une fonction importante du larynx. Située entre les voies aériennes supérieures (les fosses nasales, oropharynx) et les voies respiratoire inférieure (trachée et

poumon), le larynx lors de son ouverture permet le passage de l'air tant inspiratoire qu'expiratoire.

A l'inspiration, le larynx et la trachée s'abaissent, les cordes vocales s'écartent par contraction des muscles crico-aryténoïdiens postérieure (dilatateurs de la glotte).

A l'expiration, c'est le mouvement inverse : le larynx se relève et les cordes vocales se rapprochent.

C. La déglutition :

Le larynx est au centre du carrefour aéro-digestif, à l'intersection entre la voie aérienne qui vient des fosses nasales, et la voie digestive qui vient de la cavité buccale. Au cours du temps pharyngé de la déglutition, le larynx doit protéger les voies aériennes et empêcher toute pénétration alimentaire dans la trachée.

Cette fonction est assurée par une ascension du larynx qui vient se plaquer sous la base de la langue, refoulant l'épiglotte en arrière, et un rapprochement des cordes vocales qui assurent la fermeture de la glotte, ce qui empêche l'entrée des aliments dans la trachée.



RESUMES



Résumé

La papillomatose laryngée est une affection due à une infection virale qui touche surtout le larynx et à tout âge. C'est la plus fréquente des tumeurs bénignes laryngées. **L'objectif** de notre étude est de relever les différents aspects diagnostiques et thérapeutiques, de même que leurs modes évolutifs, sur une série de 20 cas de papillomatose laryngée. **Patients et méthodes** : il s'agit d'une étude rétrospective, sur une série de 20 cas de papillomatose laryngée, colligés au service d'ORL et de chirurgie cervico-facial de l'hôpital Antaki, CHU Mohamed VI durant une période allant du janvier 2003 jusqu'à février 2010 et à la lumière d'une revue de la littérature. **Résultats** : Il s'agit de 13 enfants et 7 adultes, d'âge moyen de 30 ans, la symptomatologie était dominée par la dysphonie chez tous nos patients, la dyspnée chez 15 malades (75%), le stridor chez 2 enfants. La laryngoscopie directe en suspension a été réalisée chez tous les patients, où elle a objectivé des lésions dans tous les sites laryngés avec un cas de localisation trachéale. L'étude ;anatomopathologique a été systématique chez tous les malades pour confirmer le caractère bénin de l'affection. La prise en charge de tous nos patients a été basé sur l'exérèse instrumentale des papillomes. L'évolution a été marquée par un larynx propre et une mobilité normale des cordes vocales chez 17 patients, une irrégularité des CV chez 2 malades et une transformation maligne chez un seul cas. **Discussion** : La papillomatose laryngée est une prolifération tumorale secondaire à une infection par l'HPV-6 et l'HPV-11 et dont la localisation laryngée n'est pas exclusive, les lésions peuvent intéresser tous l'arbre respiratoire ainsi que le haut tractus digestif. C'est une affection rare, qui peut menacer le pronostic vital par son caractère obstructif et dégénératif. Elle touche habituellement l'enfant mais se voit également chez l'adulte. Le maître symptôme est représenté par une dysphonie chez l'adulte et un enrouement chez l'enfant. Le diagnostic est posé par l'aspect macroscopique des papillomes lors de la laryngoscopie directe, et il est confirmé par l'étude anatomopathologique. L'évolution de la papillomatose est très capricieuse, elle est marquée par des récidives imprévisibles en raison de latence du virus au niveau de la muqueuse laryngée morphologiquement normale. Il n'y a actuellement aucun traitement curatif de la papillomatose laryngée. Des traitements

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

médicaux et chirurgicaux sont préconisés, mais jusqu'à présent, aucun consensus n'est établi.

Conclusion : la papillomatose laryngée demeure une maladie déconcertante par son génie évolutif grave, et par ces conséquences cliniques, pouvant même engager le pronostic vital. Des vaccins anti-HPV semblent être la meilleure approche thérapeutique de cette affection dont les résultats sont très prometteurs.

Summary

The laryngeal papillomatosis is an affection which is caused by a viral infection that primarily affects the larynx at any age. This is the most common benign laryngeal tumors. **The goal** of our study is to identify diagnostic and therapeutic aspects, as well as their progression modes, relating to 20 cases of laryngeal papillomatosis. **Patients and methods:** This is a retrospective study relating to 20 cases of laryngeal papillomatosis, gathered at the ORL service and cervicofacial Surgery CHU Mohamed VI during a period which begins in January 2003 and ends in February 2010 in light of a literature review. **Results:** This study concerns 13 children and 7 adults, whose average age is 30 years old, the symptomatology was dominated by dysphonia in all patients, dyspnea in 15 patients (75%), stridor in 2 children. Direct laryngoscopy in suspension was performed in all patients, where it has caused lesions in all laryngeal sites with a case of tracheal location. The anatomopathology study was consistent in all patients which confirms the Benin nature of the affection. Support of all our patients was based on instrumental excision of papillomas. The evolution was marked by a clean larynx and normal mobility of vocal cords in 17 patients, irregular CV in 2 patients and malignant transformation in one case. **Discussion:** The laryngeal papillomatosis is a secondary tumor proliferation to infection with HPV-6 and HPV-11 and which laryngeal location is not exclusive, lesions may involve all the respiratory tract and upper digestive tract. It's a rare affection, which can threaten the vital prognostic by its obstructive and degenerative character. It usually affects children but also adults. The main symptom is represented by an adult dysphonia and hoarseness in children. The diagnosis is made by the macroscopic appearance of papillomas during direct laryngoscopy, and it was confirmed by anatomopathological study. The evolution of papillomatosis is very moody, it is marked by unpredictable recurrence due to latency of the virus in the laryngeal mucosa morphologically normal. There is currently no cure for laryngeal papillomatosis. Medical and surgical treatments are recommended, but so far no consensus is established. **Conclusion:** The laryngeal papillomatosis remains a disconcerting disease due to its severe evolutionary

La papillomatose laryngée à propos de 20cas

engineering, and clinical consequences, which can even possibly threaten the vital pronostic. Anti-HPV vaccines appear to be the best therapeutic approach to this affection which results are very promising.

ملخص

20

30

7 13

2010-2003

15

11 6



1. **Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B.**
Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies.
Laryngoscope 2007;97(6):678–85.
2. **Lindeberg H.**
Laryngeal papillomas: histomorphometric evaluation of multiple and solitary lesions.
Clin Otolaryngol 2001;16(3):257–60.
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. **Legent F, Perlemuter L., Vandenbrouck C.**
cahier d' anatomie d'ORL.
3eme edition paris 1998
7. **Paquelin F.;**
laryngites dyspneisantes de l'enfant
EMC 20654-E10-1999
8. **Collection d'histopathologie d'ORL et cervico-faciale. Masson Paris**
9. **Narcy P : le larynx de l enfant paris, 2000, 303P, ILL**
10. **Chardoumet Y., Leval J., Viac J.,**
étude l'immunité cellulaire locale dans la papillomatose laryngée de l'enfant
11. **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 : 962–967

12. **Quick CA, Faras A, Krzyzek R**
Etiology of laryngeal papillomatosis.
Laryngoscope 1978 ; 88 : 1789-1795
13. **Bauman NM, Smith RJ.**
Recurrent respiratory papillomatosis.
Pediatr Clin North Am 2003
14. **Cristensen PH, Jorgensen K, Grontved A.**
Juvenile papillomatosis of the larynx, a 45-year follow-up from the county of Funen, Denmark.
Acta Otolaryngol [suppl]
15. **Bomholt A.**
Juvenile laryngeal papillomatosis.
Acta Otolaryngol 1988 ; 105 : 367-371
16. **Traissac L.**
Papillomatose laryngée dite papillomatose juvénile. In: Arnette, editor. Le laser en ORL. Paris:
société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervicofaciale p. 109-112.
17. **J. Brugère HS.**
lésions précancéreuses des muqueuses des voies aéro-digestives supérieures.
Masson ed. Paris; 2004
18. **Lindeberg H, Johansen L.**
The presence of human papillomavirus (HPV) in solitary adult laryngeal papillomas demonstrated by in-situ DNA hybridization with sulphonated probes.
Clin Otolaryngol 1990;15(4):367-71.
19. **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
20. **Dickens P, Srivastava G, Loke SL, Larkin S.**
Human papillomavirus 6, 11, and 16
In laryngeal papillomas. *J Pathol* 1991;165(3):243-6.
21. **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 2006

22. **Rihkanen H, Aaltonen LM, Syrjanen SM.**
Human papillomavirus in laryngeal papillomas and in adjacent normal epithelium.
Clin Otolaryngol 2003
23. **Kashima H, Wu TC, Mounts P, Heffner D, Cachay A, Hyams V.**
Carcinoma expapilloma: histologic and virologic studies in whole-organ sections of the larynx.
Laryngoscope 1998
24. **Green GE, Bauman NM, Smith RJ.**
Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis.
Otolaryngol Clin North Am 2000;33(1):187-207.
25. **Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH.**
Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis.
Ann Otol Rhinol Laryngol ;102(8 Pt 1):580-3.
26. **Braum L., Kashima H., Eggleston J., Shah K.**
Demonstration of papilloma virus antigen in paraffin section of laryngeal papillomas
27. **ck E.E., Jenson A.B., Smith H.G.**
Immunoxidase localization of human papillomavirus in laryngeal papillomas
intervirology 1990 vol.14, n°3-4
28. **Quick C.A., Watts S.L., Faras A.J**
Relationship between condyloma and laryngeal papilloma
annals otol. Vol 89 Usa N°5
29. **Wallenborn P.A, Ferguson G., Tribble W.**
Papillomas of the larynx and pharynx two case reports.
Laryngoscope, USA, annales ORL, vol, vol 86 n°11

30. **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.
 31. **Bennett RS, Powell KR. Human papillomaviruses**
associations between laryngeal papillomas and genital warts.
Pediatr Infect Dis J 1987;6(3):229–32.
 32. **Puranen MJ, Ylislkoski MH.**
Exposure of an infant to cervical humann
papilloùmavirus infection of the mother is common.
Am J Obstet Gynecol 1997;176:1039–45.
 33. **Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A**
Rarity of caesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis
Obstet Gynecol 1996;68(6):795–9.
 34. **Bishai D, Kashima H, Shah K.**
The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126(8):935–9.
 35. **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.
 36. **Hallmo P, Naess O.**
Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon.
Eur Arch Otorhinolaryngol 2001;248(7):425–7.
 37. **Kashima HK, Kessis T, Mounts P, Shah K.**
Polymerase chain reaction identification of human papillomavirus DNA in CO₂ laser
plume from recurrent respiratory papillomatosis.
Otolaryngol Head Neck Surg 2000;124(2):191–5.
 38. **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.
-

39. **Rimell FL, Shapiro AM, Mitskavich MT, Modreck P, Post JC, Maisel RH.**
Pediatric fiberoptic laser rigid bronchoscopy.
Otolaryngol Head Neck Surg 1996;114(3):413-7.
40. **Mikkelsen PG.**
Laryngeal papillomatosis with airway obstruction in an infant.
Acta Anaesthesiol Scand 2001;45(5):645-8.
41. **M.Shikhon; M.Kuo; K.Pearman**
Recurrent respiratory papillomatosis.
Clinical ORL and allied Sciences. Aug 2002, Vol.27, Issue 4, P.237.
42. **Frank Jéroux.**
La papillomatose laryngée.
Mémoire présenté pour l'obtention du diplôme d'études spécialisées d'ORL
43. **Alkotob ; M.lay MD, Budev ; Marie M.DO**
recurrent respiratory papillomatosis.
Journalof bronchology vol11(2); April 2004; p: 132-139
44. **L. Traissac**
papillomatose laryngée ;
Edition thecnique-encycl. MED.Chir (Paris France), ORL,20705 A10, 1992, 8p
45. **Sofie Martel.**
Thèse soutenue à la faculté de médecine de Nancy pour l'obtention de doctorat en médecine en 1992
46. **Hidekazu Harada, Katsutoshi Miura ; Yoshihiro Tsutsui.**
Solitary squamous cell papillomas of the lung in a 40 year-old woman with reccurent laryngéal papillomatosis.
Pathology international, 2000;50: 431-439
47. **j.Leroux ; Robert, J. Debrux**
collection d'histologie d'ORL et cervico-faciale
Masson Paris 3 édition
48. **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.
49. **M.François**
-

papillomatose laryngée

Encyclopédie Médico-Chirurgicale 20-705-A-10 ; 2000

50. **E.Michael ; Decherd**
Recurrent respiratory papillomatosis.
Grand rounds présentation. April 8, 1999
51. **AG. Mohamed ; S.K ; Timbo ; Konipo-Togola**
papillomatose du larynx : réflexions à propos de 6 cas récents.
Médecine d'afrique noir : 1996, 43(12) 630-632
52. **R.S Patel and K. Makenzi.**
Powered laryngeal shavers and laryngeal papillomatosis: a preliminary report.
Clin. Otolaryngol.2000, 25, 360-385
53. **Wittrak ; Brian J.**
recurrent respiratory papillomatosis curr Opin otolaryngolhead Neck surg.
Vol 11(6) Dec 2003 p: 433-441
54. **Myer, Charles M. Willing ; J. Paul MD ; Mc Murray :**
Use a laryngeal micro resector system
Laryngoscope. Vol 109 july 1999 pp: 1165-1166
55. **Mohamed A. ; El Bitar, George H. :**
powered instrumentation in the treatment of recurrent papillomatosis : an alternative to the carbon dioxide laser.
Arch Otolaryngol head neck surg. 2002; 128: 425-428
56. **I. Halim ;**
le laser en laryngologie ;
thèse pour l'obtention de doctorat en médecine 2006
57. **Debo, Herbert H. MD ; YU, Kenneth C.Y. MD.**
CO2 laser treatment in 244 patients with respiratory papillomatosis.
The laryngoscope. Sep 2001, 111(9), p. 1639-1644
58. **Mc Millian , kathleen phD ; shapsyhay, stanley M. ; Mc Gilligan, :**
A 585 Nanometr pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas: Preliminary report?
The laryngoscope. July 1999; 108(7) 968-972
59. **Tulio A. Valdez ; Kathleen ; mc Millian, Stanly :**

A new laser treatment for vocalcord papilloma-585 nm pulsed dye ORL Head and Neck surgery April 2001; 124: 421–425

60. **Shikowitz MJ.**
Comparison of pulsed and continuous wave light in photodynamic therapy of papillomas: an experimental study.
Laryngoscope 1992;102(3):300–10.
61. **Abramson AL, Shikowitz MJ, Mullooly VM, Steinberg BM, Amella CA, Rothstein HR.**
Clinical effects of photodynamic therapy on recurrent laryngeal papillomas.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002;118(1):25–9.
62. **Derkay CS.**
Recurrent respiratory papillomatosis.
Laryngoscope 2001;111(1):57–69.
63. **Lofgren LA, Ronn AM, Abramson AL, Shikowitz MJ, Nouri M, Lee CJ, et al.**
Photodynamic therapy using m-tetra(hydroxyphenyl) chlorin.
An animal model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;120(12):1355–62.
64. **Byhardt RW, Almagro U.**
The role of radiation therapy in the treatment of recurrent adult laryngeal papillomatosis.
Am J Clin Oncol 1988;11(2):131–7.
65. **Lindeberg H, Elbrond O.**
Malignant tumours in patients with a history of multiple laryngeal papillomas: the significance of irradiation.
Clin Otolaryngol 1991;16(2):149–51.
66. **Lie ES, Engh V, Boysen M, Clausen OP, Kvernold H, Stenersen TC, et al.**
Squamous cell carcinoma of the respiratory tract following laryngeal papillomatosis.
Acta Otolaryngol 1994;114(2):209–12.
67. **P.Lebon**
interferon et maladies infectieuses.
Encycl Med Chir (Elevier Paris), Maladies infectieuses ; 8-006-1-10, 1997, 8p
68. **B. Toussaint, D. Maot ; C. Perrin**
Transformation malignes de la papillomatose laryngée de type juvénile.
Ann otolaryngol. Chir. cervicofaciale (Paris). 1993 ; 110-285-290
69. **Neil K. Chadha, MB ChB(Hons), BSc(Hons), MRCS(Eng), DOHNS, et al.**
Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory

papillomatosis. Otolaryngology–Head and Neck Surgery (2007) 136, 863–869

70. **David W. Kimberlin.**
Current status of antiviral therapy for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis.
Antiviral Research 63 (2004) 141–151
71. **J.A Johnson, J.D. Gangemi.**
Alpha interferon arguments cidofovir's antiviral and antiproliferative activities.
Antimicrob Agents Chemother. 2003 june; 37(6) 2022–2026
72. **J. Grobbelaar , R.Y. Seedat , S. Brown , A.J. Claassen.**
Pulmonary hypertension due to recurrent juvenile laryngeal papillomatosis.
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2005) 69, 1279–1282
73. **S. Douviers ; S. Dalac ; C.**
Denuit infection à papilloma virus.
Edition techniques- Encyc.Méd. (Paris– France) Maladies infectieuses, 8–054-A10, 1993,
8p
74. **Altnen ; Leen Majia ; Vaheri ; D.**
Human. Papilloma virus in larynx. The laryngoscope.
April 2002, 112(4): 700–707
75. **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.
76. **Stresser D. ; Bjeldanes LF. ; Williams DE.**
The anticarcinogen 3,3 diindolylmethane in the inhibitor of cytochrome P-450.
J Biochem Toxicol (1995 Aug) 10(4)/191–201
77. **Coll DA, Rosen CA, Auborn K, Potsic WP, Bradlow HL.**
Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with indole-3-carbinol.
Am J Otolaryngol 1997;18(4):283–5.
78. **Gary L.; Freed; Craig ;S. Derkay.**
Prevention of recurrent respiratory papillomatosis:
Role of HPV vaccination
79. **Eliav Barr*, Heather L. Sings. Prophylactic HPV vaccines:**
New interventions for cancer control.
Vaccine 26 (2008) 6244–6257
-

80. WWW.stressgen.com
81. **David W. Kimberlin , David J.**
Malis. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: possibilities for successful antiviral therapy.
Antiviral Research 45 (2000) 83-93
82. **lopez Aguado D ; Perez Pinero B ; Betancor L.**
acyclovir in the treatment of laryngeal papillomatosis.
Int J Pediatr otorhinolaryngol. 1991 May; 21 (23) 269-274.
83. **Mourisson GA, Evans JN.**
Juvenile respiratory papillomatosis: acyclovir reassessed.
Int J pediatr otolaryngol. 1993 Mar 26(2) 193-7
84. **Yadav SP ; Gear A ; Singh; Ranga RK.**
Multiple papillomas larynx.
Indian J pediatr. 2000 Aug 67(8): 567-569.
85. **Brian J. Chung ; Lee M. Akst; Peter J. Kolai.**
3.5-Year follow-up of intralesional cidofovir protocol for pediatric recurrent respiratory papillomatosis.
International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2006) 70, 1911–1917.
86. **Naiman, Ana Nusa; Roger; Gilles; Marie claude.**
Cidofovir plasma assay after local injection in respiratory papillomatosis
87. **Neil Tanna, Douglas; Sidell; Arjun S.:**
adult intralesional Cidofovir therapy for laryngeal papillomas. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 134(5) 497-500
88. **E de Clercq.**
Clinical potential of de acyclic phosphonates cidofovir; adenovir, and tenofovir in the treatment of DNA virus and retrovirus infections.
Clinical Reviews, Oct 2003, P. 569-596, Vol 16, N°4

- 89. A. Johnson, J.D Gangemi.**
Selective inhibition of Human Papillomas virus-induced cell proliferation by (S)-1-[3-hydroxy-2-phosphonylmethoxy propyl] cytosine;
Antimicrob Agents Chemother 1999 May; 43(5) 1198-1205
- 90. DK Chherti ; J.H Blumin, N.I Shapiro And G.S Bereke.**
Office based treatment of laryngeal papillomatosis with percutaneous injection of cidofovir otolaryngol
Head neck Surg 2002; 126: 642-648
- 91. Zheng-aping Shi**
Chin-hung wang, jih-Chin Lee; cidofovir injection for recurrent laryngeal papillomatosis J Chin Med Assoc.
March 2008. Vol 71.N°3: 142-146
- 92. Bielamowicz, Serven MD; Villagomez, Vicente MD;**
intralesional cidofovir therapy for laryngeal papillomas in a adult cohort 2002; 112(4) 697-699.
- 93. Gerald coope, Gray Connell.**
Juvenile laryngeal papillomatosis. Primary care respiratory journal, Feb 2006(15); 125-127
- 94. D.K. chherti, J.H. Blumin.**
Office based treatment of laryngeal papillomatosis with percutaneous injection of cidofovir.
Otolaryngeal head neck surg 2002; 126, 642-648
- 95. Patrick Froehlich.**
La papillomatose laryngée, cidofovir et papillomatose.
Ant world bulletin.2004-N°1 p3.
- 96. J.A. Johnson, J.D.**
Gangemi. Alpha interferon augment's cidofovir's antiviral and antiproliferative activities.
Antimicrob Agents Chemother. 2003 June; 37(6) 2022-2026
- 97. Albert DS; Coulthard SW; Meyskens FL.**
Regression of aggressive laryngeal papillomatosis with 13-cis-retinoic acid. J.Biol response Mod.
1996 April 5(2) 124-128
- 98. Lippman S.M; Donovan D.t ; Frankenthaler.**
-

Le 13-cis retoinc acid lus interferon 2a in reccuerent respiratory papillomatosis J.
Natl Cancer Inst 1994, 859–861

99. **Colin Pellicer S; Fernandez lionnagas A ; Alonzo sainz F .**
Traitement of one case of servere laryngeal papillomatosis.
An Esp Pediatr. 1986 Dec; 9 (9)
 100. **Quade R, Lobe LP.**
Clinical observation and therapy of de papillomas of de mucous membrane membrane
in the otorhinolaryngology 1980 58(6) 490–4
 101. **Lie Es; Engh V; Boysen M; Clausen OP.**
Squamous cell Carcinoma of the respiratory tract following laryngeal papillomatosis.
Acta otolaryngol. 1994 Mar; 11(2) 209–212
 102. **Altonen; Leen Maij; MD; Rihkanen, Heikki.**
Papillomavirus in larynx.
The laryngoscope. April 2002, 112(4) 700–707
 103. **Bergstrom L. Laryngeal papillomatosis:**
recurrence after 33-year remission.
Laryngoscope 1982;92(10 Pt 1):1160–3
 104. **Erisen L, Fagan JJ, Myers EN.**
Late recurrences of laryngeal papillomatosis.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122(9):942–4.
 105. **Steinberg BM, Topp WC, Schneider PS, Abramson AL.**
Laryngeal papillomavirus infection during clinical remission.
N Engl J Med 1993;308(21):1261–4.
 106. **Benjamin B, Parsons DS.**
Recurrent respiratory papillomatosis: a 10 year study. J
Laryngol Otol 1998;102(11):1022–8.
 107. **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(1):107–9.
 108. **Bouchet et Guilleret.**
Anatomie topographique, descriptive et fonctionnelle.2 le cou, le thorax.
-

2eme édition

109. Bukar Erdamar; Desil Keles; Ahmet Kaur.

Expression of cyclin-kinase inhibitors p21(WAF1) and (KIP1) and the P53 tumor suppressor genes in adult-onset laryngeal papillomas.

Eur Arch otorhinolaryngol (2002) 259: 516–520

110. Reidy, Patrick M:

Intergration of human papillomavirus type 11 in reccurent respiratory papillomas-associated cancer.

The laryngoscope 2004 Nov; 114(11): 1506–1909

111. Marjut Rhinatala; Seija Génman:

natural history of oral papillomavirus infection in spouses: A prospective finish HPV family study.J.

Clin.Virol.2005 Aug.17

112. Edith Akom; Sylvie Venne.

L'infection au virus du papillome : Recession des écrit et consultation des experts dans une perspective de santé public. Nov 2002.

institut national de santé public de Quebec (2003).

113. Charles E. Moore,

Hihg-risk human papillomavirus types and squamous cell carcinoma in patients with respiratory papillomas.

Otolaryngol head neck surg. 1999; 120: 698–705

قسم الطبيبة

اَقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَن أَرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَن أَصُونَ حِيَاةَ إِنْسَانٍ فِي كُلِّ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظَّرُوفِ وَالْأَحَوَالِ بَذِلَّةً
وَسُعْيًا فِي اسْتِقْدَامِهَا مِنَ الْهَلاكِ وَالْمَرَضِ
وَالْأَلْمِ وَالْفَلَقِ.

وَأَن أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَاتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَن أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَذِلَّةً رَعَيَّاتِي الطَّبِيعَةَ لِلْقَرِيبِ
وَالْبَعِيدِ، لِلصَّالِحِ وَالْطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَن أَثْابَرَ عَلَى طَلَبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ إِنْسَانٍ .. لَا لَذَاهِ.

وَأَن أَوْقَرَ مَنْ عَلِمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغِرَنِي، وَأَكُونَ أَخَا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ
الْطَّبِيعَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبَرِّ وَالتَّقْوَىِ.

وَأَن تَكُونَ حِيَاتِي مِصْدَاقًا إِيمَانِيِّ فِي سِرِّيِّ وَعَلَانِيَتِيِّ ، نَقِيَّةً مِمَّا يُشَينُهَا تجَاهَهُ
اللَّهُ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 32

سنة 2011

**الورم الحليمي الحنجري
الجوانب السريرية، العلاجية و التطورية**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/.../...

من طرف

السيد عبد الحي زواق

المزداد في 13 نونبر 1983 بمراكش

لتليل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ورم حليمي - ورم حسب - الفحص الحنجري بالمنظار - الصدفة اليوباتية - الجراحة
الحنجرية بالمنظار

اللجنة

الرئيس

بر. يعديدة

السيدة

أستاذة مبرززة في التشريح العرضي

المشرف

السيد

ع. راجي

أستاذ مبرز في أمراض و جراحة الأنف و الأنف و الحنجرة

السيد

م. البوسکراوی

أستاذ مبرز في أمراض الأطفال

السيد

هر. عمار

أستاذ مبرز في أمراض و جراحة الأنف و الأنف و الحنجرة

السيد

م. ع. السمكاوي

السيد

أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير

الحكم



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 32

سنة 2011

**الورم الحليمي الحنجري
الجوانب السريرية، العلاجية و التطورية**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2011
من طرف

السيد عبد الحي زواق

المزداد في 13 نونبر 1983 بمراكش

لليل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

ورم حليمي - ورم حميد - الفحص الحنجري بالمنظار - الصدفة اليوباتية - الجراحة
الحنجرية بالمنظار

اللجنة

الرئيس	بر. يعبدية	السيدة
المشرف	أستاذ مبرز في التشريح العرضي ع. راجي	السيد
الحكم	أستاذ مبرز في أمراض و جراحة الأنف و الأنف و الحنجرة ج. البوسکراوی	السيد
	أستاذ مبرز في أمراض الأطفال هر. عمار	السيد
	أستاذ مبرز في أمراض و جراحة الأنف و الأنف و الحنجرة م. ع. السمکاوي	السيد
	أستاذ مبرز في الإنعاش و التخدير	