

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

2022

Papillomatose respiratoire récurren

Argumentaire scientifique

Novembre 2022

Centre de Référence Maladies Rares des Malformations ORL Rares
(MALO)

Filière de Santé Maladies Rares des Malformations de la tête, du cou et des
dents (TETECOUC)



Sommaire

SOMMAIRE	2
LISTE DES ABREVIATIONS	4
PREAMBULE	5
ARGUMENTAIRE.....	6
1. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DE LA PRR.....	7
1.1. DEFINITION	12
1.1. ÉPIDEMIOLOGIE ACTUELLE.....	13
1.1.1. PRR chez l'enfant.....	13
1.1.2. PRR chez l'adulte.....	13
1.1.3. Complications bronchopulmonaires.....	13
2. MODE(S) DE TRANSMISSION DE LA PRR : OU EN EST-ON ?	14
2.1. GENERALITES	18
2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRR JUVENILE.....	19
2.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRR DE L'ADULTE.....	20
3. DIAGNOSTIC INITIAL : EVALUATION INITIALE, BILAN CLINIQUE ET PARA-CLINIQUE	21
3.1. SUSPICION CLINIQUE / ENDOSCOPIE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE	23
3.1.1. Techniques diagnostiques.....	23
3.1.2. Évaluation initiale par un ORL pédiatrique.....	25
3.2. BILAN D'EXTENSION.....	28
3.3. CONFIRMATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE	28
3.4. GENOTYPAGE VIRAL.....	29
3.5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	29
4. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE.....	31
4.1. METHODES CHIRURGICALES.....	38
4.2. MODALITES.....	41
4.3. INDICATIONS ACTUELLES.....	42
4.4. ANESTHESIE.....	42
5. PRISE EN CHARGE MEDICALE : MODALITES ET INDICATIONS ACTUELLES CHEZ L'ENFANT DE L'ADULTE.....	45
5.1. TRAITEMENTS MEDICAUX ACTUELS	51
5.2. TRAITEMENTS ANCIENS	54
5.3. SUIVI ET SURVEILLANCE	56
6. MODALITES DE SUIVI : RADIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE.....	59
6.1. MARQUEURS HISTOLOGIQUES DE LA PAPILLOMATOSE.....	64
<i>Dysplasie, marqueur histologique de sévérité de la PRR lorsqu'elle est de haut grade.....</i>	<i>64</i>
6.2. ÉVOLUTION MALIGNE	65
6.3. ÉVALUATION DE LA VOIX.....	66
7. ACCOMPAGNEMENT DANS LA VIE QUOTIDIENNE	68
8. VACCINATION PREVENTIVE ET THERAPEUTIQUE : OU EN EST-ON ?	69
8.1. VACCINATION PREVENTIVE.....	77
8.2. VACCINATION THERAPEUTIQUE	78
<i>Vaccin anti-HPV.....</i>	<i>78</i>
<i>Vaccin combiné Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR).....</i>	<i>81</i>
9. VERS UN REGISTRE NATIONAL DE LA PRR.....	83

10.	RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE.....	85
10.1.	DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE	87
10.2.	TRANSITION ADOLESCENT-JEUNE ADULTE.....	87
10.3.	LA VACCINATION DANS LES RECOMMANDATIONS	88
10.4.	PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE ET DE L'ACCOUCHEMENT D'UNE MERE AVEC UNE PRR.....	89
	<i>Voie d'accouchement : voie basse / césarienne.....</i>	<i>89</i>
	<i>Traitement des condylomes pendant la grossesse.....</i>	<i>90</i>
	<i>Opération de la PRR pendant la grossesse.....</i>	<i>90</i>
	ANNEXE 1 : RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES.....	91
	ANNEXE 2 : LISTE DES PARTICIPANTS	94
	ANNEXE 3 : SCORE DE DERKAY ET WIATRAK.....	97
	ANNEXE 4 : ECHELLE DERKAY/COLTERA.....	98
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	99

Liste des abréviations

AAC	Autorisation d'accès compassionnel
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AG	Anesthésie Générale
AJPP	Aide journalière de présence parentale
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ASPO	<i>American Society of Pediatric Otolaryngology</i>
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CDC	<i>Cener for Disease Control</i>
CO ₂	Dioxyde de carbone
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
ECR	Essai contrôlé randomisé
ETP	Education thérapeutique du patient
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GRBAS	Score Grade, Rugosité, Respiration, Asthénie
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HPV	Papillomavirus Humain
HPVq	Vaccin anti HPV quadrivalent
HSV	Virus Herpes Simplex
I3C	Indole-3-carbinol
IBODE	Infirmier de bloc opératoire
IFM	Intensité fluorescente moyenne
IFN	Interféron
IHV	Indice de handicap vocal
IM	Intramusculaire
IPOG	<i>International pediatric otolaryngology group</i>
IPP	Inhibiteur de la pompe à proton
IRM	Imagerie par résonance magnétique
KTP	Laser potassium-titanyl phosphate
MALO	Malformations ORL rares
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PDL	Laser à colorant pulsé (<i>pulsed dye laser</i>)
PNDs	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRR	Papillomatose Respiratoire Récurrente
RGO	Reflux gastro-œsophagien
ROR	Vaccin Rougeole-Oreillons-Rubéole
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
TCO	Tomographie par cohérence optique
TDM	Tomodensitométrie
TPD	Thérapie photodynamique
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPP	Valeur prédictive positive
VZV	Virus Varicelle-Zona

Préambule

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de papillomatose respiratoire récurrente (PRR). Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse de l'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée (ALD) hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de PRR et sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le PNDS sur la PRR a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Ce document présente les résultats de l'analyse de la littérature effectuée en préalable à l'élaboration du PNDS pour les PRR. Il se présente sous forme de tableaux de synthèse bibliographique et de synthèses rédigées et argumentées.

1. Définition et épidémiologie de la PRR

Tableau 1 Etudes cliniques

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Donne, 2017, Royaume-Uni, <i>Prevalence and management of recurrent respiratory papillomatosis (PRR) in the UK: cross-sectional study</i> , ¹	Estimer le nombre de patients souffrant de papillomatose respiratoire récurrente (PRR) pris en charge dans les soins de santé secondaires et tertiaires au Royaume-Uni et la fréquence des traitements par Coblation	Étude transversale Grade C Niveau 4	918 patients avec PRR	Enquête en ligne	Nombre de patients atteints de PRR pris en charge au Royaume-Uni et fréquence des traitements par Coblation	Entre 2014 et 2015, en Angleterre, le nombre de patients avec une PRR estimé à partir des données hospitalières est de 741. Au total, 42 procédures de Coblation ont été identifiées à partir de l'enquête transversale. Cette étude a estimé la prévalence des PRR à 1,42 pour 100 000 au Royaume-Uni. Les auteurs ont également estimé que les procédures de Coblation représentaient 3% des traitements interventionnels menés dans la population britannique pour le traitement de la PRR.
Novakovic, 2016, Australie, <i>Juvenile Recurrent Respiratory Papillomatosis: 10-Year Audit and Australian Prevalence Estimates</i> ²	Estimer la prévalence de la PRR d'apparition juvénile en Australie, décrire son profil épidémiologique et évaluer la valeur prédictive positive (VPP) du code D14.1 de la 10e révision (CIM-10) de la Classification internationale des maladies (néoplasme bénin du larynx) chez les enfants lors d'une hospitalisation en raison d'une PRR	Étude rétrospective de cas Grade D Niveau 4	30 patients de 0 à 16 ans avec une PRR	Examen rétrospectif des cas	Étude des dossiers médicaux	30 cas de PRR ont été identifiés en utilisant le code D14.1, avec une VPP de 98,1%, sans qu'aucun autre cas n'ait été identifié en utilisant d'autres codes. 57% des cas étaient des filles, l'âge médian d'apparition de la PRR était de 36 mois et la durée médiane du traitement était de 36 mois (moyenne 5,40 mois, extrêmes 5,1–118). Il y a eu un décès de patient. Entre 2000 et 2013, la prévalence nationale estimée était de 0,81 pour 100 000 chez les moins de 15 ans, atteignant un pic entre 5 et 9 ans (1,1 pour 100 000).

Marsico, 2014, USA, <i>Estimating the Incidence and Prevalence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis in Publicly and Privately Insured Claims Databases in the United States</i> 3	Évaluer l'incidence et la prévalence de la PRR juvénile aux États-Unis.	Étude de cohorte longitudinale rétrospective Grade D Niveau 4	1.935.552 et 1.699.512 enfants de 0 à 17 ans	Évaluation des dossiers	Estimation incidence/prévalence. Des algorithmes basés sur les revendications ont été conçus pour identifier autant de cas potentiels que possible. Pour améliorer la précision des estimations de l'incidence et de la prévalence, une validation graphique a été effectuée pour estimer la VPP des algorithmes basés sur les revendications.	L'incidence globale corrigée par la VPP de la PRR juvénile en 2006 était de 0,51 pour 100 000 dans Optum et de 1,03 pour 100 000 dans la population MarketScan Medicaid. L'incidence maximale a été observée chez les enfants de 0 à 4 ans dans les deux bases de données. La prévalence de la PRR juvénile ajustée par la VPP en 2006 était de 1,45 et 2,93 pour 100 000 dans les cohortes Optum et MarketScan Medicaid, respectivement. L'incidence et la prévalence de la PRR juvénile chez les enfants assurés par l'État étaient systématiquement plus élevées que celles couvertes par les régimes d'assurance privés, ce qui suggère une augmentation du fardeau de la maladie chez les enfants de statut socioéconomique inférieur.
Makiyama 2013, Japon, <i>Assessment of human papilloma virus infection in adult laryngeal papilloma using a screening test</i> 4	Déterminer les types d'HPV responsables de papillomes laryngés chez l'adulte	Etude rétrospective Niveau 4 Grade C	13 hommes avec des papillomes laryngés ayant subi une résection et 20 patients avec un carcinome ou une dysplasie laryngée (groupe contrôle)	Etude clinique	Type de tumeur (unique ou multiple), récurrence après résection, type d'infection HPV	Dans le groupe papillome, aucun patient ne présente d'HPV à haut risque (dont HPV-16 et 18), et 69,2% des patients sont positifs à un HPV à faible risque. Sur les 7 patients positifs, 6 sont positifs au HPV-6 et le dernier au HPV-11. Tous les patients présentant une récurrence de la papillomatose laryngée sont positifs à des HPV à faible risque. Le virus n'est pas détecté dans le groupe contrôle. La relation entre la PRR et l'infection HPV est forte, avec tous les cas positifs au HPV à faible risque. Le tissu tumoral réséqué lors d'une nouvelle chirurgie est positif au HPV à faible risque dans tous les cas.
Velyvyte 2002, Lituanie, <i>Prevalence of papillomavirus infection among patients with laryngeal papillomatosis and the effects of some risk factors on the persistence of papillomaviruses in the upper respiratory tract</i> 5	Etablir la prévalence des papillomavirus humain dans le tractus respiratoire supérieur avec des papillomes laryngés, identifier les types viraux, évaluer la relation entre la présence du virus et des facteurs de risque, déterminer le schéma global de l'infection au HPV.	Etude cas-témoin Niveau 3 Grade C	36 patients avec une papillomatose laryngée et 108 patients sans symptômes respiratoires	Etude clinique	Caractéristiques épidémiologiques, examen laryngé, typage viral	L'ADN du papillomavirus humain est retrouvé chez 35 patients avec une papillomatose, et 23,2% des patients contrôles. L'HPV-6 et 11 sont prédominants (88,9% des cas et 19,4% des témoins). Des HPV à haut risque (dont type 16 et 18) sont retrouvés dans 52,8% et 9,3% respectivement chez les cas et les témoins. Les facteurs de risque sont significativement augmentés chez les cas positifs. La prévalence de l'infection à l'HPV est élevée chez les patients avec une papillomatose laryngée. Les types 6 et 11 sont prédominants. Les facteurs de risque en lien avec la persistance du virus dans l'arbre respiratoire comprennent les caries dentaires, la sensibilité aux infections respiratoires, le tabagisme, les milieux modestes.

Derkey, 1995, Etats-Unis, <i>Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas: A Preliminary Report</i> 6	Etudier l'incidence, le besoin d'une intervention chirurgicale et les caractéristiques démographiques des patients avec une PRR aux Etats-Unis	Etude transversale Niveau 4 Grade C	1346 questionnaires envoyés à des spécialistes	Enquête, étude de dossiers	Nombre de patients avec une PRR, gestion anesthésique et chirurgicale, facteurs de risque	En 1 an (1993-1994), on dénombre 2354 nouveaux cas de PRR et 5970 cas actifs, chez l'enfant et 3623 nouveaux cas de PRR et 9015 cas actifs. Au total, le traitement de la PRR a nécessité 16 597 procédures chirurgicales chez l'enfant, et 9284 chez l'adulte. L'incidence de la PRR est estimée à 4,3 pour 100 000 chez l'enfant et 1,8 pour 100 000 chez l'adulte. Le traitement au laser est favorisé chez 92% des répondants. Aucun consensus n'est établi pour la réalisation d'une césarienne. 46% des répondants préfèrent utiliser une sonde endotrachéale compatible avec l'usage laser lors de l'anesthésie.
--	--	---	--	----------------------------	---	---

Tableau 2 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Derkey, 2019, USA, <i>Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis</i> 7	Résumer les progrès récents dans la compréhension de l'histoire naturelle et du fardeau de la maladie sur la qualité de vie, ainsi que les progrès de la science fondamentale dans la prévention et le traitement de la PRR.	Non	NA	PRR	Histoire naturelle et facteurs de risque ; Épidémiologie ; La prévention limites des programmes de vaccination ; la vaccination comme adjuvant de traitement ; gestion chirurgicale classique ; modalités de traitement adjuvant cidofovir bevacizumab ; frontières dans le traitement médical ; vaccination à l'acide désoxyribonucléique ; inhibiteurs de la voie du décès programme 1 et du ligand mortel programme 1 initiatives du registre et du groupe de travail Autres considérations	La PRR peut générer une obstruction des voies respiratoires et présente un risque de dégénérescence maligne. Les objectifs de la chirurgie sont de maintenir les voies aériennes libres avec une bonne qualité de voix tout en évitant des cicatrices excessives. Lorsque les enfants nécessitent plus de 4 traitements chirurgicaux en 12 mois ou présentent des signes de propagation distale de la PRR à l'extérieur du larynx, un traitement médical adjuvant doit être envisagé. L'utilisation universelle ou quasi universelle d'un vaccin contre le papillomavirus humain (HPV) offrant une protection contre les HPV 6 et 11 pourrait faire pour la PRR ce que le vaccin contre <i>Haemophilus influenzae</i> b a fait pour l'épiglottite à <i>H influenzae</i> de type b : éliminer pratiquement tous les nouveaux cas en moins d'une décennie. En raison de la nature récurrente de la PRR et du potentiel d'obstruction des voies respiratoires, le soutien et l'éducation des parents sont indispensables pour la sécurité des enfants atteints de PRR
Bois, 2019, France, <i>Papillomatose respiratoire récurrente</i>	Faire un état des lieux des connaissances sur la PRR juvénile	Non	NA	PRR juvénile	Histoire naturelle et épidémiologie	La PRR se caractérise par le développement de tumeurs exophytiques bénignes, les papillomes, au niveau de la muqueuse des voies aériennes. Son incidence est estimée à 3,6 pour 100 000 habitants par an au Danemark et à 4,3 pour

Juvénile ⁸						100 000 habitants par an aux États-Unis. L'âge moyen de diagnostic est 3,8 ans et la durée moyenne de la maladie est de 4,4 ans.
Fortes, 2017, Brésil, <i>Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review</i> ⁹	Décrire les principaux aspects étiologiques, épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de la PRR.	NON	NA	PRR	Étiologiques, épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques	L'évolution de la maladie est imprévisible, allant de la rémission spontanée à une maladie persistante ou récurrente. Bien que cela se produise rarement, la PRR peut évoluer vers une transformation en carcinome épidermoïde. Cliniquement, la PRR présente généralement des symptômes non spécifiques de l'atteinte des voies respiratoires, comprenant une toux chronique, un enrouement, une respiration sifflante, un changement de voix, un stridor et une dyspnée chronique. La tomodensitométrie (TDM) hélicoïdale est très précise pour l'identification et la caractérisation du rétrécissement des voies aériennes causées par des lésions nodulaires. Le tableau typique de la papillomatose pulmonaire se compose de nombreuses lésions nodulaires multilobulées de différentes tailles dispersées dans les poumons. D'après les auteurs, la bronchoscopie serait la méthode la plus fiable pour le diagnostic de la PRR; elle permet la visualisation directe des lésions dans les voies respiratoires, la réalisation de biopsies, et est également utile pour la planification thérapeutique. Le diagnostic de PRR repose sur l'analyse histopathologique. Actuellement, aucun traitement curatif définitif n'est disponible; malgré la disponibilité de traitements d'appoint, la chirurgie reste le pilier du traitement.

Tableau 3 Recommandations de bonne pratique

Auteur, Année, pays référence,	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/Non)	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Lawlor, 2020, International, <i>International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis</i>	Présenter des recommandations consensuelles pour l'évaluation et la prise en charge des patients atteints de PRR juvénile.	Oui	Oui	Non	Patients pédiatriques atteints de PRR juvénile	Les recommandations consensuelles comprennent : des considérations diagnostiques, une prise en charge chirurgicale, des thérapies systémiques adjuvantes, une prise en charge postopératoire, une surveillance et une évaluation vocale. Ces recommandations sont basées sur l'opinion collective des membres du Groupe international d'oto-rhino-laryngologie et s'adressent aux oto-rhino-laryngologistes.

<i>consensus recommendations</i> 10						
--	--	--	--	--	--	--

1.1. Définition

1.1. Définition

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une maladie respiratoire rare caractérisée par le développement de papillomes exophytiques affectant la muqueuse des voies aéro-digestives supérieures ^{7,8} (avec une forte prédilection pour le larynx, Figure 1). Cette pathologie est causée par le virus du papillome humain (HPV), et principalement par les génotypes HPV 6 et HPV 11 bien que les génotypes 16 et 18 puissent être identifiés dans de rares cas ^{4,5}.



Figure 17: Vue laryngoscopique directe d'un larynx pédiatrique atteint de PRR (Source : N. Leboulanger)

La maladie se caractérise par une distribution bimodale de l'âge ^{7,11}. Elle affecte les jeunes enfants (moins de 12 ans, elle sera dite PRR juvénile quel que soit l'âge du patient ensuite) ou les jeunes adultes avec un pic de début des symptômes entre 20 et 40 ans (PRR adulte). Les signes dépendent de l'étendue et de la progression des lésions, et peuvent comporter une dysphonie, une toux, un stridor, une dyspnée chronique progressive, voire une dyspnée aiguë. Chez les enfants, le profil clinique caractéristique de la PRR est la triade dysphonie, stridor, dyspnée ⁹. Chez l'adulte, la dysphonie est le signe d'appel le plus courant⁹. Du fait du faible diamètre des voies respiratoires, les signes ont tendance à être plus sévères chez l'enfant ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

L'évolution clinique de la maladie varie d'une présentation légère avec parfois rémission spontanée, à une maladie agressive et chronique. Les symptômes, en particulier la dysphonie chez l'adulte et la dyspnée chez l'enfant, sont les indications les plus déterminantes du traitement

Selon certains auteurs, la présence du HPV 11 pourrait être associée à une évolution plus rapide et plus agressive de la maladie¹². Il semblerait également selon quelques auteurs que plus la survenue de la PRR serait précoce, plus le risque d'un pronostic défavorable serait grand⁸.

La PRR est difficile à traiter en raison de sa nature virale, de son évolution récidivante et de sa faculté à se propager le long des voies respiratoires hautes et basses ainsi

qu'au niveau de la muqueuse pharyngée, bien qu'elle implique dans plus de 95 % des cas le larynx⁸. Lorsqu'elle est agressive (une forme agressive est définie par plus de 4 interventions chirurgicales par an¹³) en termes de récurrence et d'extension, la prise en charge peut nécessiter l'association de traitements chirurgicaux répétés et d'un traitement médical adjuvant^{7,9,14}.

1.1. Épidémiologie actuelle

1.1.1. PRR chez l'enfant

L'incidence et la prévalence de la PRR sont imprécises⁷.

La prévalence de la PRR dans le monde occidental est estimée à 4 pour 100 000 chez les enfants⁹, et à 0,81 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans en Australie (2000-2013)² avec un pic entre 5 et 9 ans à 1,1 pour 100 000.

Son incidence est estimée à 3,6 pour 100 000 habitants par an au Danemark^{3,8} et à 4,3 pour 100 000 habitants aux États-Unis¹⁵ (2017).

Le sex-ratio est équilibré.

Seulement un très faible pourcentage d'enfants exposés à l'HPV développe une PRR juvénile. Les facteurs immunologiques et/ou génétiques influençant l'apparition de la maladie ne sont pas encore connus.

1.1.2. PRR chez l'adulte

La prévalence est d'environ 1,8 pour 100 000 chez l'adulte⁶, la maladie apparaissant le plus souvent entre 20 et 40 ans, avec des valeurs plus élevées chez les hommes¹⁶. L'incidence annuelle est d'environ 11,8 pour 100 000 adultes (données 2017) aux États-Unis¹⁵.

On estime la prévalence globale de la PRR à environ 1,4 pour 100 000 au Royaume-Uni¹.

1.1.3. Complications bronchopulmonaires

Une atteinte pulmonaire se produirait chez 3,3% des patients atteints de PRR et une transformation maligne chez 0,5% des patients¹². L'atteinte pulmonaire concerne essentiellement les enfants. Les formes adultes font plus souvent des complications ORL.

2. Mode(s) de transmission de la PRR : où en est-on ?

Tableau 4 Études cliniques

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Formánek, 2018, République Tchèque, <i>Laryngopharyngeal reflux is a potential risk factor for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis</i> ¹⁷	Déterminer si le reflux laryngo-pharyngé peut être un facteur de risque de PRR juvénile.	Étude de cohorte prospective Grade C Niveau 4	11 enfants (4 à 11 ans) avec une PRR juvénile	Étude clinique	En utilisant l'immunohistochimie, l'infection au HPV et la pepsine, associées au reflux laryngo-pharyngé ont été diagnostiquées à partir de biopsies laryngées	Aucun patient n'avait d'antécédent d'immunodéficience ou d'exposition au tabac. Tous les patients ont subi au moins trois chirurgies antérieures en raison de PRR et ont été vaccinés contre le HPV dans le passé. Cinq enfants ont été traités avec des antiviraux et des immunomodulateurs. Le seul facteur de risque maternel connu était que trois mères étaient primipares. Le HPV (type 6 ou 11) a été détecté dans les 11 échantillons. Un reflux laryngo-pharyngé pathologique a été diagnostiqué chez 5 des 11 enfants (45,5%). Le reflux laryngo-pharyngé peut être un facteur de risque pour la PRR, contribuant à son développement en activant ou réactivant une infection latente au HPV.
Rasmussen, 2017, Danemark, <i>Long-term follow-up and outcome in patients with recurrent respiratory laryngeal papillomatosis</i> ¹⁸	Décrire les caractéristiques des patients PRR et les données de suivi à long terme dans une cohorte danoise.	Étude de cohorte rétrospective longitudinale Grade C Niveau 4	61 patients adultes et quatre jeunes	Étude de dossiers médicaux électroniques et d'une base de données de pathologie	Étude des données démographiques et cliniques	Le rapport hommes / femmes était de 2,4. Dans la population adulte, l'âge moyen était de 45 ans. Le nombre médian de chirurgies était de 4 (IQR : 2,8). La durée moyenne de suivi était de 8,7 ans (7 jours à 30 ans). Trois cas de transformation maligne ont été observés. Dans la population juvénile, l'âge moyen d'apparition était de 8,5 ans (extrêmes : 3 à 12 ans). La durée moyenne de suivi était de 11,5 ans (extrêmes : 2-23 ans) et le nombre de chirurgies à risque par an était de un. Le laser CO ₂ et le microdébrideur étaient les techniques chirurgicales habituellement utilisées et 43% des analyses histopathologiques ont pu détecter une infection au HPV (type 6 ou 11).

Tjon Pian, 2015, Pays Bas, <i>Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: Comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11</i> 19	Comparer les résultats cliniques, l'agressivité et la réponse au traitement entre la PRR associée au HPV 6 et au HPV 11.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	55 patients atteints de PRR (1974-2012)	Suivi clinique	Les interventions chirurgicales ont été analysées et les complications notées. Une <i>polymerase chain reaction</i> (PCR) spécifique à HPV 6 et 11 a été réalisée sur des biopsies de PRR.	76% des patients (42 sur 55) étaient infectés par HPV 6 et 24% (13 sur 55) par HPV 11. Le groupe HPV 11 avait une maladie anatomiquement plus étendue. Le nombre prévu d'interventions chirurgicales était plus élevé dans le groupe HPV 11 en particulier chez les patients jeunes (<22 ans) et dans le groupe HPV 6 chez les patients âgés (>22 ans). Quel que soit le type de HPV, l'âge précoce d'apparition de la PRR a entraîné un nombre plus élevé d'interventions chirurgicales. Anatomiquement, la PRR associée au HPV 11 se comporte de manière plus agressive. Les patients jeunes avec HPV 11 et les patients âgés avec HPV 6 connaissent une évolution plus sévère de la PRR.
Intakorn, 2014, Thaïlande, <i>Human papillomatosis genotyping and severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis</i> 20	Identifier les types HPV isolés de patients atteints de PRR et comparer la stadification et la gravité avec le génotype.	Étude de cohorte prospective Grade D Niveau 4	15 enfants : 7 filles et 8 garçon avec une PRR	Suivi clinique	Suivi de l'évolution clinique de la PRR et évaluation de la gravité de la maladie par un système de notation (Coltrera-Derkay) et génotypage	Les résultats ont montré que le HPV 6 et le HPV 11 étaient impliqués chez 6 (40%) et 9 (60%) des enfants respectivement. Il n'y avait aucune co-infection HPV 6-11. L'âge moyen global au diagnostic des patients atteints de PRR était de $2,6 \pm 0,8$ ans. L'âge au moment du diagnostic était significativement différent entre les deux génotypes du HPV ($p = 0,008$). Le score moyen de gravité de la maladie pour l'infection à HPV 6 était de $13,8 \pm 9,9$ et celui de l'infection à HPV 11 était de $27,4 \pm 8,2$. Le score moyen de gravité de la maladie de l'infection par le HPV 11 était significativement plus élevé que celui de l'infection par le HPV 6 ($p = 0,013$). La PRR attribuable à l'infection par le HPV 11 est plus sévère que le HPV 6 au moment du premier diagnostic.
Lee, 2013, Corée, <i>Risk of Vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study</i> 21	Examiner le risque de transmission verticale du HPV maternel à chaque trimestre de la grossesse.	Étude de cohorte prospective Grade D Niveau 4	153 femmes enceintes en bonne santé	Suivi clinique	Isolement de l'ADN dans le sang du cordon ou l'aspiration nasopharyngée néonatal, par PCR et hybridation.	L'ADN du HPV a été détecté chez 14% (22/153) des femmes enceintes en bonne santé au premier trimestre, 18% (22/124) au deuxième trimestre et 10% (15/153) au troisième trimestre. 24% (37/153) de ces femmes étaient positives pour l'ADN du HPV pendant la grossesse. À la naissance, 5,2% (8/153) des nouveau-nés étaient positifs pour HPV. 7 de ces 8 nourrissons sont nés de mères HPV-positives. L'ADN du HPV placentaire était positif dans 3,3% (5/152) des cas, et les 5 cas provenaient de mères avec au moins un test HPV positif. La détection du HPV chez les nouveau-nés a été associée à la détection du HPV chez les mères au cours de l'un des trois trimestres de la grossesse.

Sinclair, 2005, Etats-Unis, <i>Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse</i> 22	Etudier la présentation des infections au HPV chez des enfants de moins de 13 ans et leur lien avec un abus sexuel présumé	Etude rétrospective Niveau 4 Grade C	124 enfants de moins de 13 ans, HPV-positif	Enquête	Caractéristiques démographiques, examen clinique, âge au diagnostic, âge des premiers soins et âge des premiers symptômes	Sur les 124 enfants inclus, 40 présentent des lésions aryngées, 67 des lésions anogénitales, 10 des lésions orales, et 7 des lésions orales et anogénitales. La moyenne d'âge au diagnostic est de 4±3 ans, comparé à 6±3 ans chez 1565 enfants contrôles (HPV négatifs). L'âge des premiers symptômes est de 3,3±3 ans pour les enfants avec des lésions orales/anogénitales et de 2,4±2,3 ans pour les enfants avec des lésions laryngées. Les cas laryngés sont présentés plus tôt que les cas avec des lésions orales/anogénitales. 55 enfants sont référés à la clinique traitant des abus sexuels, et dans 17 cas, l'abus est considéré comme possible après examen clinique. La probabilité que l'abus présumé soit la source de l'infection augmente avec l'âge. La valeur prédictive positive de l'abus sexuel est de 36% chez les enfants de 4 à 8 ans, et de 70% chez les enfants âgés de plus de 8 ans. Dans la majorité des cas, els lésions laryngées, orales et anogénitales chez les pré-adolescents ne résultent pas d'un abus sexuel mais sont plutôt d'origine horizontale, et acquis pendant ou peu après la naissance. Il n'y a pas d'âge en-dessous duquel on peut exclure un abus sexuel. La suspicion et l'évaluation d'un abus sexuel présumé varie grandement selon les centres, et chaque cas doit être minutieusement étudié de façon individuelle.
Smith, 2004, Etats-Unis, <i>Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents: concordance and modes of transmission</i> 23	Déterminer le risque de transmission verticale et de contact précoce avec le virus HPV chez les nouveau-nés	Etude transversale Niveau 4 Grade C	574 nouveau-nés	Etude clinique, PCR et séquençage ADN des parties génitales et de la cavité orale des parents et des nouveau-nés	Questionnaire (informations démographiques, vie sexuelle et reproduction, facteurs de risque à l'infection au HPV), présence et typage HPV	Parmi les familles où la mère et l'enfant sont infectés, 5 des 6 enfants montrent une discordance entre leur typage et celui de leur mère. La majorité des autres enfants infectés ont une mère HPV-négative. Le risque de transmission verticale est rare chez les nouveau-nés. Le défaut de concordance de génotypage viral parent-enfant suggère que pour les enfants où le HPV est retrouvé dans les muqueuses orales ou génitales, cette infection est survenue durant la gestation en dehors de l'intervalle testé dans l'étude, ou par d'autres contacts après la naissance.

Tableau 5 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
--------------------------------	----------	---	----------------------------------	--	-----------------------	----------------------------

Taliercio, 2015, USA, <i>Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis</i> <i>A review of disease pathogenesis and implications for patient counseling</i> 16	Fournir un cadre pour les questions liées à l'acquisition, à l'évolution et à la transmission de la PRR, y compris un aperçu de la littérature actuelle sur les maladies médiées par le HPV.	Non	NA	PRR d'apparition adulte	Virologie et immunologie de la PRR d'apparition adulte. Le papillome anogénital comme modèle de PRR d'apparition adulte. Prise en charge de la PRR d'apparition adulte Vaccin contre l'HPV et la PRR d'apparition adulte. Conseils	La PRR peut être liée à une infection HPV nouvelle ou latente, potentiellement contractée à la naissance. Actuellement, le ou les mécanismes sous-jacents à la progression de l'infection par HPV restent inconnus. Contrairement au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les patients atteints de PRR d'apparition adulte ne sont pas obligés d'informer leurs partenaires de leur pathologie. Cependant, les cliniciens devraient discuter de l'état actuel de la littérature avec le patient et son partenaire.
Wilcox, 2014, USA, <i>diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis</i> 24	Faire un état des lieux des connaissances actuelles sur le diagnostic et la prise en charge de la PRR	Non	NA	PRR	Épidémiologie ; physiopathologie ; diagnostic et traitement de la PRR	La PRR est une maladie difficile à gérer en raison du risque de récurrence et de complications graves. Les patients atteints de PRR nécessitent souvent une évaluation et des interventions fréquentes. Le but de la chirurgie est de maintenir des voies respiratoires sûres tout en évitant une détérioration de la voix et des cicatrices excessives. Il n'existe aucune modalité de traitement capable d'éliminer systématiquement ou efficacement la PRR; cependant, de nombreuses thérapies médicales complémentaires sont disponibles pour compléter la thérapie chirurgicale. Les enfants nécessitant plus de 4 interventions chirurgicales par an ou ceux présentant des signes de propagation distale de la PRR en dehors du larynx peuvent bénéficier de ces thérapies. À l'avenir, la vaccination pourrait aider à prévenir la transmission de cette maladie et limiter sa morbidité.
Chatzistamatiou, 2015, Grèce, <i>Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis</i> 25	Quantifier le risque de transmission de l'HPV en périnatal chez les nouveau-nés issus de mères infectées, selon le mode de délivrance	Oui	Etudes cliniques rapportant la prévalence de l'infection au HPV en fonction du mode de délivrance (voie basse ou césarienne). génométypage viral par séquençage ADN	Femmes enceintes HPV-positives donnant naissance à un nouveau-né viable	Identification de l'infection chez le nouveau-né	Au total, 8 études sont incluses dans la méta-analyse. La césarienne est associée à un plus faible taux de transmission de l'HPV que l'accouchement par voie basse (14,9% vs. 28,2% ; RR=0,51 IC=0,34-0,78). Le nombre de césariennes nécessaires pour prévenir un seul cas d'infection périnatal est de 7,5. La césarienne diminue donc le risque de transmission de l'HPV de 46%. La transmission périnatale intervient chez 15% des enfants nés par césarienne.

2.1. Généralités

Il existe plus de 200 génotypes d'HPV, avec un tropisme assez spécifique pour les cellules épithéliales entraînant diverses manifestations cliniques.

Une infection par un HPV peut être à l'origine de lésions ou de tumeurs (qui peuvent être bénignes ou malignes) de la peau, des muqueuses malpighiennes ou glandulaires (dans le cas du col de l'utérus). Plus de 90% des carcinomes du col de l'utérus sont HPV induits. Comme pour le col, plusieurs sous-types d'HPV sont aussi impliqués dans la genèse de tumeurs bénignes ou malignes de localisation ano-génitales tels que les verrues, les condylomes, les papillomes et les carcinomes épidermoïdes de l'anus, du pénis, de la vulve et du vagin.

Une infection par HPV est aussi considérée comme le facteur de risque de certaines lésions des voies aéro-digestives supérieures. Les carcinomes épidermoïdes viro-induits représentent 30 à 80% des cancers de l'oropharynx.

Les génotypes des HPV sont classés en fonction de leur association avec un risque, faible ou élevé, d'induire une transformation maligne des cellules épithéliales infectées. Les génotypes 6 et 11, de bas risque, sont responsables de la majorité des cas de PRR^{19,20,26}. La PRR peut nécessiter des interventions chirurgicales fréquentes¹¹, des traitements médicaux adjuvants, et parfois même une trachéotomie, pour maintenir la perméabilité des voies aériennes.

De façon locale, l'HPV perturbe spécifiquement le système immunitaire, favorisant ainsi le développement de la papillomatose. Ce comportement serait lié aux capacités propres aux virus et à une probable prédisposition génétique.

Le HPV est très résistant à l'environnement extérieur. Sa durée de vie sur une surface inerte serait de plus de 7 jours.

La transmission horizontale se fait par relargage des particules virales dans l'environnement lors de la desquamation des cellules infectées au cours d'un contact direct par voie buccale avec une peau ou une muqueuse contaminée, par auto-inoculation, par voie sexuelle, ou au cours d'un contact indirect via des objets ou surfaces contaminés.

Alors que la transmission sexuelle de l'HPV chez l'adulte est scientifiquement bien établie, diverses voies peuvent être liées à l'infection chez les nourrissons²⁷ notamment la transmission au fœtus durant la grossesse d'une mère HPV²⁸. En revanche, la transmission d'une mère non HPV à un nourrisson développant une PRR est encore non expliquée.

De façon plus exceptionnelle, le personnel soignant peut être exposé au virus lors d'intervention ; un cas a été décrit chez un chirurgien de 44 ans en Norvège⁴⁹.

2.2. Physiopathologie de la PRR juvénile

La forme juvénile se développe chez les patients de moins de 12 ans. Cette forme de la maladie serait généralement plus agressive que la forme adulte, avec de multiples lésions papillomateuses et un taux de récidence élevé ⁹. Selon Derkay, une forme agressive est définie par plus de 4 interventions chirurgicales par an. Toutes les formes juvéniles ne sont pas agressives. Il existe des rémissions et même des disparitions de la PRR chez les jeunes enfants.

De nombreux enfants sont exposés au HPV, mais très peu développent la PRR juvénile. La transmission du virus aux enfants pourrait être due à une exposition lors de la traversée du canal génital d'une mère infectée, à une exposition au HPV dans le liquide amniotique, ou à une infection périnatale externe. Les condylomes génitaux maternels pendant la grossesse et l'accouchement (transmission verticale) seraient les principaux facteurs de risque d'acquisition de la PRR juvénile ^{9,24, 28}.

On constate un plus faible taux de transmission en cas de césarienne, que lors d'un accouchement par voie basse ²⁵. Cependant, le rôle protecteur de la césarienne n'est pas encore bien défini à ce jour. Différentes études ont rapporté des cas d'enfants présentant une infection au HPV même après césarienne, une hypothèse étant que la contamination se ferait avant la délivrance du fait de la présence potentielle du virus dans le liquide amniotique, le placenta ou le cordon ombilical ²¹.

Toutefois, certains arguments vont à l'encontre de cette théorie de transmission verticale. En effet, la concordance de génotype d'HPV entre le nouveau-né et la mère n'est que de 47 à 69 %. Dans l'étude de cohorte menée par Lee et al, sur 153 femmes enceintes, l'ADN du HPV a été détecté chez 14% des femmes au premier trimestre, 18% au deuxième trimestre et 10% au troisième trimestre ; 24% des femmes étaient positives pour l'ADN du HPV dans au moins un trimestre de la grossesse. À la naissance, 5,2% (8/153) des nouveau-nés étaient positifs pour l'ADN du HPV, et sept de ces huit nouveau-nés avaient des mères infectées au HPV pendant la grossesse. La détection du HPV chez les nouveau-nés était associée non seulement à la détection de l'ADN du HPV chez la mère au troisième trimestre de la grossesse, mais également au premier ou au deuxième trimestre ²¹.

Dans l'étude de Smith et al, sur 574 mères infectées par le HPV, seul un nouveau-né semble avoir été infecté lors de l'accouchement. Les autres nouveau-nés sont négatifs ou ne présentent pas le même génotype d'HPV que leurs parents.

Le risque de transmission verticale semble donc être assez rare. On ne peut cependant exclure une contamination du fœtus plus précocement lors de la grossesse ²³.

Il n'est pas possible, du fait des faibles preuves statistiques, d'établir des recommandations solides. Néanmoins, la réalisation d'une césarienne en cas de présence de lésions condylomateuses ano-génitales semble pouvoir être justifiée dans certains cas en tenant compte de la balance bénéfice-risque d'une telle intervention.

Une simple antériorité de positivité à l'HPV chez la mère, elle, ne semble pas être un argument suffisant pour décider d'une naissance par césarienne.

Les observations faites par Formánek et al., suggèrent que le reflux gastro-œsophagien pourrait être un facteur de risque potentiel pour la PRR juvénile, contribuant à son développement en activant ou réactivant une contamination latente au HPV¹⁷.

Le génotype HPV 11 et un très jeune âge lors du diagnostic de PRR juvénile pourraient être des facteurs déterminants de la gravité et du pronostic ³⁰.

2.3. Physiopathologie de la PRR de l'adulte

La forme adulte se développe après 20 ans, au cours des troisième et quatrième décennies de la vie. Sous cette forme, les papillomes sont souvent solitaires, avec un haut degré de réactivité inflammatoire. Ils ne se propagent généralement pas et se reproduisent moins fréquemment que ceux observés dans la forme juvénile ⁹. La variante adulte pourrait être le résultat d'une infection à HPV sexuellement transmissible plus tard dans la vie, ou de la prolifération d'une infection latente présente depuis la naissance, mais ces mécanismes physiopathologiques ne sont actuellement pas clairs ¹⁶.

En santé publique, il est établi que les papillomavirus sont à l'origine d'infections sexuellement transmissibles, y compris par contact oral avec des organes génitaux infectés. Chez la femme, l'activité sexuelle avec plusieurs partenaires apparaît comme un facteur de risque d'infection génitale par le HPV⁹.

3. Diagnostic initial : évaluation initiale, bilan clinique et para-clinique

Tableau 6 Etudes cliniques

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Reyes, 2018, Mexique, <i>Clinical and sociodemographic characteristics associated with disease severity in juvenile recurrent respiratory papillomatosis: A study of 104 patients in a tertiary care pediatric hospital</i> 31	Établir les caractéristiques cliniques et socio-économiques des patients pédiatriques atteints de PRR juvénile en lien avec la gravité de la maladie dans un hôpital pédiatrique de soins tertiaires.	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	104 patients de moins de 18 ans avec une PRR juvénile	Étude de dossier	Étude des caractéristiques sociodémographiques, présentation clinique, antécédents périnataux, gravité de la maladie et traitement chirurgical.	Une forte corrélation a été observée entre la gravité de la maladie, l'âge au moment du diagnostic, et la présence d'une trachéotomie. Une association modérée a été trouvée entre la gravité de la maladie et l'âge, la zone d'origine, et le taux de récurrence. Aucun des statuts socio-économiques n'avait de corrélation avec la gravité de la PRR juvénile. La PRR juvénile est associée à de multiples interventions chirurgicales en raison de la récurrence et de l'agressivité de la maladie. Le statut socio-économique ne semble pas influencer la gravité de la maladie, alors que les patients plus jeunes et/ou ceux ayant eu une trachéotomie devraient avoir un suivi plus strict étant donné le risque accru de maladie grave
El-Achlar, 2019, Brésil, <i>Relationship between inflammation and the severity of Recurrent Respiratory Papillomatosis</i>	Caractériser les cellules inflammatoires dans la PRR et les corréler avec la gravité à l'aide de l'échelle laryngoscopique de Derkay.	Étude de cohorte Grade C Niveau 4	36 PRR juvéniles et 56 PRR adultes	Classification des patients selon l'indice de Derkay	Analyse des biopsies ; et comparaison de toutes les caractéristiques clinico-pathologiques et les résultats de l'analyse immunohistochimique.	Les biopsies de PRR adulte ont montré des quantités significativement plus élevées de cellules CD3 +, CD8 + et MUM1 + ($p < 0,05$) que les échantillons de PRR juvénile. La présence de cellules CD15 + a montré une corrélation positive avec l'indice de Derkay ($p < 0,05$), tandis que les cellules MUM-1 + ont montré une corrélation inverse ($p = 0,01$). Il existe des différences entre le nombre de cellules inflammatoires dans les groupes juvénile et adulte, cela semble lié à la gravité de la maladie.
Fisher, 2019, USA, <i>diverse endoscopic techniques for diagnosing recurrent respiratory papillomatosis</i>	Présenter les différentes techniques endoscopiques utiles dans le diagnostic de la PRR	Étude de cas Grade D Niveau 4	Un homme de 59 ans avec un antécédent de	Examen endoscopique	Strobovidéo-laryngoscopie; examen endoscopique peropératoire minutieux avec des endoscopes	L'endoscopie de contact est une technique de visualisation peut invasive décrite pour la première fois par Hamou en 1985 comme une méthode alternative et très précise d'évaluation de la dysplasie intraépithéliale cervicale utérine. Cette technologie a été introduite pour une utilisation en

32			dysphonie sur 4 ans		rigides 0 et 70 et endoscopie de contact.	oto-rhino-laryngologie par Andrea <i>et al.</i> , pour examiner les couches superficielles des cordes vocales dans diverses conditions, y compris en cas de papillome. L'endoscopie de contact a l'avantage de fournir des résultats immédiats, une disponibilité instantanée et entre les mains d'un utilisateur expérimenté, une haute sensibilité et spécificité.
Rey Caro, 2014, Argentine, <i>Chromoendoscopy associated with endoscopic Laryngeal surgery: a new technique for treating Recurrent respiratory papillomatosis</i> 33	Prouver l'utilité de la chromoendoscopie en oto-rhino-laryngologie en tant que technique de diagnostic innovante associée à la chirurgie endoscopique laryngée.	Étude de cas Grade D Niveau 4	6 patients PRR	Chromoendoscopie en oto-rhino-laryngologie	Utilisation d'agents de coloration de contraste comme coloration endoscopique des tissus.	Cette technique d'amélioration du diagnostic a été utilisée avec 6 patients présentant une PRR. La chromoendoscopie associée à la chirurgie endoscopique du larynx est selon les auteurs une excellente approche diagnostique périopératoire dans la gestion des affections invasives du larynx telles que la PRR.

Tableau 7 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bois, 2019, France, <i>Papillomatose respiratoire récurrente Juvénile</i> 8	Faire un état des lieux des connaissances sur la PRR juvénile	Non	NA	PRR juvénile	Diagnostic et bilan d'extension.	Les premiers signes d'appel de la PRR juvénile sont laryngés : une dysphonie avec raucité de la voix, un stridor et une dyspnée inspiratoire voire une détresse respiratoire aiguë. Les autres symptômes rencontrés sont une toux chronique, des pneumopathies récurrentes, un retard staturo-pondéral ainsi qu'une dysphagie. Du fait du caractère peu spécifique des signes cliniques, le diagnostic est souvent retardé et parfois réalisé jusqu'à un an après le début des symptômes.
Niyibizi, 2014, Canada, <i>Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review</i> 30	Fournir une compréhension à jour des facteurs de risque d'acquisition et de gravité de la PRR.	Oui	Études originales publiées en français ou en anglais entre 1995 et juillet 2012 et aux patients de moins de 20 ans.	PRR juvénile	NA	Les facteurs de risque pourraient être classés principalement comme antécédents maternels et de naissance, génotype viral et facteurs de l'hôte. Des antécédents de verrues génitales pendant la grossesse et l'accouchement étaient fortement liés au développement de PRR juvénile. Selon l'origine ethnique, les allèles spécifiques de l'antigène leucocytaire humain de classe II et les facteurs de réponse immunitaire étaient des déterminants importants de l'acquisition et de la gravité de la PRR juvénile. Le génotype HPV 11 et un âge jeune étaient d'importants facteurs prédictif de gravité. Les profils génétiques et immunologiques qui sous-tendent l'acquisition et l'évolution clinique ne sont pas facilement modifiables. Ainsi, la prévention des condylomes chez les femmes en âge de procréer pourrait réduire le fardeau de cette maladie.

3.1. Suspicion clinique / endoscopie diagnostique et thérapeutique

Le premier signe d'appel est la dysphonie qui nécessite un examen du larynx en laryngoscopie indirecte (nasofibroscopie). Les papillomes se présentent sous forme de formations exophytiques, « framboisées », sessiles ou pédonculés, molles et friables.

La plupart des lésions papillomateuses surviennent dans des sites anatomiques contenant de l'épithélium juxtaposé, y compris sur la surface nasopharyngée du voile, la face laryngée de l'épiglotte, les marges supérieure et inférieure du ventricule, la face inférieure des cordes vocales et les bronches.

La muqueuse apparaît veloutée lorsque les papillomes restent microscopiques, contrairement à la présentation typique rosâtre-blanchâtre en forme de « chou-fleur » de la forme exophytique⁹.

Évaluation en urgence ¹⁰

Les enfants présentant des signes d'obstruction des voies respiratoires, notamment une aggravation du stridor, une tachypnée, une détresse respiratoire, une cyanose ou des désaturations doivent bénéficier d'une consultation urgente en ORL pédiatrique. Cela peut nécessiter le transfert de l'enfant aux urgences pédiatriques.

Les enfants présentant des signes d'obstruction progressive des voies respiratoires, des difficultés à s'alimenter, un retard de croissance, des pneumonies récurrentes doivent de préférence être adressés à un ORL faisant partie du réseau des Centres Maladies Rares des malformations ORL rares (MALO), ou au moins à un ORL pédiatrique ayant une expertise des voies respiratoires pédiatriques pour rechercher une PRR ¹⁰.

3.1.1. Techniques diagnostiques

► Laryngoscopie

La confirmation du diagnostic de PRR est établie par laryngoscopie directe avec prélèvements anatomopathologiques et virologiques. La laryngo-trachéo-bronchoscopie avec l'usage d'optiques est la méthode la plus fiable pour réaliser le diagnostic de PRR car elle permet la visualisation directe des lésions, l'évaluation de leur extension, et la collecte d'échantillons de biopsie pour le diagnostic anatomopathologique et le génotypage viral. Cette endoscopie est également utile pour la planification thérapeutique. L'analyse anatomopathologique des lésions assure le diagnostic définitif de la PRR ⁹.

Le geste permet la réalisation ⁸:

- d'une cartographie lésionnelle avec gradation de gravité permettant des comparaisons intra- et inter-individuelles via l'établissement du score Derkay-Wiatrak (Annexe 3) ;
- de biopsies pour la confirmation anatomopathologique du diagnostic et le typage viral ;
- du traitement chirurgical.

La gravité de la PRR peut être évaluée en utilisant le système de classement Derkay – Coltrera (cf. Annexe 4), qui classe l'étendue de la papillomatose à des sous-sites définis dans le tractus aérodigestif. Cette échelle a été développée pour permettre le suivi de la progression de la maladie d'un enfant, une communication précise entre les chirurgiens et une prise en charge adéquate ²⁴.

► Autres explorations complémentaires :

Scanner

Le scanner (TDM) est la modalité d'imagerie standard pour l'évaluation de la PRR bronchique et pulmonaire⁸. Il a montré un haut degré de précision dans l'identification et la caractérisation des lésions trachéobronchiques et pulmonaires. Il peut montrer un rétrécissement des voies aériennes local ou diffus causé par les lésions papillomateuses. Dans la trachée et les bronches principales, un rétrécissement nodulaire localisé ou diffus peut être constaté, ainsi que des lésions nodulaires, pédunculées ou sessiles.

Les caractéristiques, visibles au scanner, de l'atteinte pulmonaire dans la PRR consistent en des lésions nodulaires ou polypoïdes solides, bien définies, multilobulées, de différentes tailles, avec une distribution centrolobulaire, dispersées dans les poumons avec une tendance à la confluence. Les nodules peuvent s'agrandir et former de grandes cavités avec des bords internes irréguliers et des parois épaisses ou minces. Les lésions sont plus nombreuses dans les régions basales et postérieures des poumons. D'autres aspects visibles au scanner liés à l'obstruction des voies respiratoires et aux infections secondaires sont l'atélectasie, les consolidations, le piégeage de l'air et la bronchectasie.

Un suivi régulier avec scanner est recommandé en raison de la possibilité d'une extension parenchymateuse pulmonaire et, plus tard, d'une transformation maligne ⁹ caractérisée par une hypertrophie ganglionnaire et un épanchement pleural. En cas de transformation maligne, l'imagerie peut montrer des lésions nodulaires du poumon, des bronches ou de la trachée, en association avec de nombreuses adénopathies médiastinales ou cervicales. En l'absence de lésion trachéale ou pulmonaire, une surveillance tous les 4 à 5 ans est probablement suffisante ⁷.

TEP (tomographie par émission de positons) ou PET-scan

Les lésions de la PRR peuvent montrer une absorption sur la tomographie par émission de positons au 18F-fluorodésoxyglucose / TDM (18F-FDG PET / CT) en raison d'une prolifération cellulaire élevée. Cependant, le 18F-FDG PET / CT ne semble pas être un outil utile pour la détection précoce des tumeurs malignes dans la PRR. Une absorption hétérogène du 18F-FDG parmi les lésions PRR a été décrite, suggérant une variabilité significative du comportement métabolique sous-jacent des lésions ⁹.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut montrer des lésions laryngées, trachéobronchiques et pulmonaires, mais son rôle dans le diagnostic de la PRR n'a pas été bien évalué à ce jour.

Radiographie pulmonaire

La PRR est rarement diagnostiquée sur la base des résultats de la radiographie pulmonaire. Chez les patients atteints de formes pulmonaires, les radiographies pulmonaires peuvent montrer des nodules pulmonaires solides ou creux. Des lésions nodulaires sessiles ou pédiculées sont rarement observées dans la trachée et les bronches principales⁹.

3.1.2. Évaluation initiale par un ORL pédiatrique

Les premiers signes d'appel des PRR juvéniles sont laryngés : une dysphonie avec raucité de la voix, ou aphonie, un stridor et une dyspnée inspiratoire voire une détresse respiratoire aiguë ^{8,24}. Les antécédents et les résultats de l'examen physique compatibles avec cette triade devraient inciter à consulter un ORL pédiatrique. Bien que l'enrouement chronique soit parfois négligé par les professionnels de proximité, le recours à l'ORL pédiatrique doit être envisagé pour exclure une lésion glottique.

Moins fréquemment, les personnes atteintes de PRR peuvent présenter des symptômes évocateurs d'asthme / respiration sifflante, une toux chronique, des pneumonies récurrentes, une dyspnée, une hémoptysie, une dysphagie, un retard de croissance et des événements apnéiques ¹⁰. En cas de retard de diagnostic, les patients développent une obstruction sévère des voies respiratoires et parfois une détresse respiratoire ^{9,24}.

Du fait du caractère peu spécifique des signes cliniques, du caractère progressif avec longtemps une bonne tolérance clinique, le diagnostic est souvent retardé — parfois réalisé jusqu'à un an après le début des symptômes. Tout enfant ayant des laryngites à répétition, une toux chronique ou un asthme atypique doit avoir une consultation ORL.

La **nasofibroscopie souple**, réalisable en consultation à tout âge, permet la visualisation des papillomes : lésions sessiles ou pédiculées dont la couleur est celle

de la muqueuse adjacente ⁸. Cela fournira des informations essentielles en ce qui concerne la perméabilité des voies aériennes, la mobilité des cordes vocales et l'urgence d'une intervention chirurgicale ²⁴. Des antécédents maternels et / ou paternels de verrues génitales sont des éléments qui, s'ils sont connus, doivent également alerter ²⁴.

La PRR est diagnostiquée par nasofibroscopie et confirmée par laryngobronchoscopie directe avec biopsies. Un algorithme destiné à guider l'évaluation initiale d'un patient souffrant d'enrouement, de stridor et / ou de détresse respiratoire est présenté à la Fig. 2.. Les recommandations consensuelles comprennent l'utilisation de la laryngoscopie au nasofibroscope souple chez ces patients (94%), ainsi que l'utilisation de la laryngoscopie directe et de la bronchoscopie chez :

- les patients présentant des signes cliniques de PRR
- ou les patients sans évidence de PRR sur la laryngoscopie au nasofibroscope (100%) mais dont la présentation clinique est suspecte d'éventuelles lésions trachéales (94%) ¹⁰.

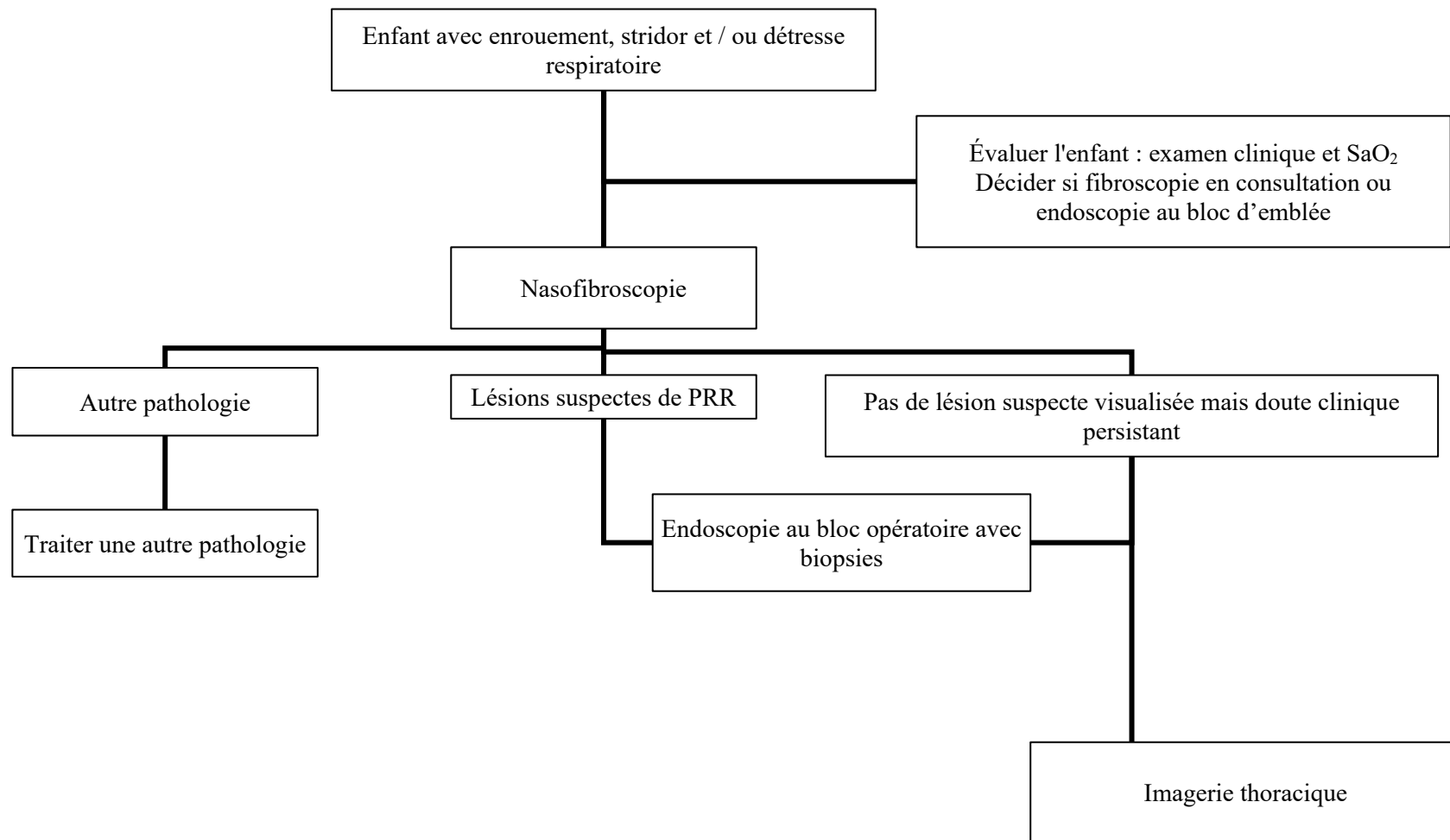


Figure 2 : Algorithme pour l'évaluation initiale d'un enfant présentant un enrouement, un stridor et / ou une détresse respiratoire ¹⁰. Un scanner est recommandé lors du bilan initial quelle que soit la localisation des lésions.

3.2. Bilan d'extension

La maladie peut s'aggraver et évoluer vers une insuffisance respiratoire sévère liée à une obstruction des voies aériennes. Le délai moyen entre l'apparition des symptômes et le diagnostic varie de 1 à 8 ans ⁹.

La dissémination périphérique peut entraîner des pneumopathies récidivantes, une atélectasie, voire une dégénérescence maligne, avec des symptômes tels que fièvre, toux, hémoptysie et dyspnée progressive. L'hémoptysie est courante dans ces cas, et la PRR peut être confondue avec une tuberculose active. Chez les enfants, les symptômes ont tendance à être plus sévères en raison de la croissance rapide des lésions et de la propension à l'obstruction des voies respiratoires ⁹.

En cas de suspicion d'atteinte pulmonaire de la PRR, un avis pneumologique est recommandé et la prise en charge du patient doit associer un pneumologue et si besoin un oncologue ¹⁰.

3.3. Confirmation anatomo-pathologique

Lors du diagnostic par laryngoscopie directe et bronchoscopie, une biopsie doit être systématiquement réalisée¹⁰.

Les lésions de PRR sont exophytiques à axe grêle et sont revêtues par un épithélium malpighien. On peut observer une hyperplasie des cellules basales et de grandes cellules épithéliales vacuolées avec un cytoplasme clair. L'HPV entraîne également un retard dans la maturation épithéliale, causant un épaississement de la couche basale et un nombre accru de cellules nucléées dans la couche suprabasale de l'épithélium stratifié.

Un papillome est une lésion unique ; une papillomatose correspond à plusieurs lésions, qui peuvent parfois être florides. Des remaniements inflammatoires ou des zones de kératinisation peuvent être observés. Les effets cytopathogènes, avec la présence de koïlocytes, ne sont pas toujours constatés.

Il est indispensable de rechercher la présence de lésions de dysplasie et d'en estimer leur grade. La transformation carcinomateuse est rare. Elle se présente le plus souvent sous la forme d'un continuum allant des lésions de dysplasies de bas grade au carcinome épidermoïde *in situ* pouvant se transformer en carcinome épidermoïde infiltrant ¹⁰.

Plusieurs études ont porté sur l'intérêt de marqueurs immunohistochimiques pour évaluer la sévérité ³⁴. Ahn et al. ont étudié la densité des cellules exprimant CD8, CD4, FoxP3, PD-1 ou PD-L1 dans les biopsies de papillomes de 39 patients. Seule la densité des cellules CD8+ était inversement corrélée à la gravité de la maladie ($p = 0,01$). Une autre étude des papillomes de 12 patients a trouvé une tendance entre un plus grand nombre de cellules marquées par l'anticorps anti-p53 et une plus grande

activité de la maladie; cependant, cette association n'était pas statistiquement significative ($p = 0,1$)³⁵. Une étude récente portant sur une cohorte de 48 patients avec une lecture automatisée des marquages immunohistochimiques avec les anticorps anti- p53 et anti-p63 ne permet pas de considérer utile de proposer l'usage de ces anticorps pour le diagnostic³⁶.

3.4. Génotypage viral

Le diagnostic viral nécessite très peu de prélèvement. Il est recommandé d'effectuer une analyse de l'ADN viral par PCR / génotypage pour déterminer le génotype viral, ce qui peut aider à prédire l'agressivité des lésions¹⁰ en fonction du génotype HPV retrouvé. Il est possible de réaliser cet examen sur biopsie fraîche ou incluse en paraffine.

A noter qu'il est aussi possible de faire, en routine, une étude par hybridation *in situ* avec une sonde ADN HPV de bas risque ou de haut risque sur prélèvement inclus en paraffine dans le laboratoire d'anatomo-pathologie, et donc rétrospectivement sur des biopsies plus anciennes.

La technique d'hybridation *in situ* avec une sonde ARN HPV E6/E7 n'est pas utilisée en routine mais pourrait aider à mieux appréhender, d'après une étude française, la gravité des lésions³⁷.

3.5. Diagnostic différentiel

Les signes cliniques de la maladie sont communs à des pathologies laryngées et respiratoires courantes, telles que la laryngite, l'asthme, et la bronchite. La PRR est souvent sous-diagnostiquée, en particulier chez les enfants⁹.

Les atteintes focales et diffuses des voies aériennes font partie du diagnostic différentiel de la PRR. Des exemples de ces atteintes sont citée dans le tableau ci-dessous. Le diagnostic définitif est généralement obtenu suite à un examen par endoscopie avec réalisation de biopsies.

Atteinte focale	Atteinte diffuse
- Néoplasies trachéales - Lésions traumatiques (sténose post-intubation, etc) - Maladies infectieuses et systémiques touchant les voies respiratoires et entraînant une sténose localisée	- Granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener) - Amylose - Polychondrite récidivante - Trachéobronchomégalie - Affections granulomateuses (ex : tuberculose) - Neurofibromatose et sarcoïdose - Polype des cordes vocales - Asthme

Tableau B : Exemples de lésions focales et diffuses de l'appareil respiratoire

En cas de suspicion de lésions de l'appareil trachéobronchique, la réalisation d'un scanner est nécessaire. Selon la nature et la localisation des lésions observées à cet examen, une bronchoscopie avec réalisation de biopsie sera envisagée. A l'endoscopie, la visualisation d'un épaississement de la paroi trachéale et/ou bronchique et d'une sténose, associée à des lésions nodulaires ou polypoïdes, orientera le diagnostic en faveur de la PRR. Cette suspicion sera renforcée en présence de nodules pulmonaires parenchymateux généralement cavitaires. L'examen anatomopathologique permet de poser un diagnostic définitif.

4. Prise en charge chirurgicale de l'enfant et de l'adulte

Tableau 8 Etudes cliniques

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Harshad, 2015, Inde, <i>Anesthesia management in a child with laryngeal papilloma causing near complete airway obstruction</i> 38	Décrire l'exérèse d'un papillome laryngé qui avait complètement obstrué les voies respiratoires chez un enfant.	Etude de cas Grade D Niveau 4	Un patient de 5 ans avec une PRR	Exérèse d'un papillome dans le larynx	Évaluation des difficultés anesthésiques	La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une maladie chronique rare d'étiologie virale affectant le plus souvent le larynx. Un enfant de 5 ans présentant un stridor a été envoyé en consultation pour une excision microlaryngoscopique d'un papillome laryngé. Les auteurs présentent la gestion péri-opératoire du cas avec les différentes stratégies de ventilation. Chez l'enfant présentant un stridor, l'intubation reste l'option la plus sûre. Il est suggéré de maintenir la ventilation spontanée jusqu'à l'intubation car la ventilation au masque pourrait être difficile.
Awad, 2019, Royaume Uni, <i>Management of laryngeal papillomatosis using coblation: another option of surgical intervention</i> 11	Tester l'ablation par radiofréquence (Coblation) médiée par plasma.	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	15 patients adultes avec une PRR	Traitement par Coblation	Évaluation de la qualité de la voix, de l'impact sur la qualité de vie et suivi postopératoire	78,6% des patients n'ont montré aucun signe de récurrence au cours de la période d'étude. Une amélioration du handicap vocal après la première intervention et le taux de récurrence dans le reste de l'échantillon sont rapportés. Les résultats de ce petit échantillon semblent étayer les conclusions des études précédentes selon lesquelles la Coblation est une bonne technique d'excision pour l'élimination de la PRR. Les taux de récurrence semblent être légèrement inférieurs aux taux rapportés dans la littérature pour les autres modalités chirurgicales.

Parker, 2019, USA, <i>voice outcomes following multiple surgeries for recurrent respiratory papillomatosis</i> 39	Évaluer l'impact de plusieurs traitements chirurgicaux sur les résultats vocaux des patients avec une PRR et déterminer si un nombre plus élevé de chirurgies répétées entraînait une diminution de la qualité vocale.	Etude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	23 patients adultes avec PRR	Suivi post opératoire	Enregistrements vocaux ; évaluation auditives-perceptives aveugles ; mesures acoustiques cepstrales et spectrales	Il y a eu une amélioration significative par rapport à chaque visite post-opératoire pour toutes les mesures des résultats vocaux pour le groupe 1 et le groupe 2. Le groupe 1 comprenait les patients (n = 11) ayant subi <5 chirurgies (extrêmes 2 à 4 chirurgies) et le groupe 2 inclus patients (n = 12) qui ont subi au moins 5 chirurgies (intervalle de 5 à 50 ou plus chirurgies). Les résultats de l'étude ont indiqué que le nombre de chirurgies n'a pas affecté de manière significative les résultats vocaux post-opératoires moyens, et il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes de patients pour la qualité de la voix au fil du temps. Les résultats de cette étude suggèrent que la qualité de la voix des patients PRR peut ne pas souffrir d'effets négatifs cumulatifs lors de l'utilisation de techniques chirurgicales modernes.
Hu, 2019, USA, <i>laryngeal distribution of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study</i> 40	Décrire les modèles de récurrence chez les patients atteints de PRR après une intervention chirurgicale.	Série de cas rétrospective, longitudinale Grade D Niveau 4	7 patients avec une PRR entre 32 et 58 ans	Examens laryngoscopiques initiaux et de suivi entre 3 et 7 ans	Les localisations des lésions ont été enregistrées à l'aide d'un schéma laryngé de 21 régions, et des cartes ont été générées pour illustrer la distribution de la maladie avant et après une intervention.	Une corrélation statistiquement significative entre la distribution initiale et la récurrence primaire a été observée chez tous les patients. 75% des nouvelles lésions étaient adjacentes à des zones déjà touchées ; 83% des nouvelles lésions glottiques étaient adjacentes à des lésions glottiques préexistantes et 66% des lésions supraglottiques étaient adjacentes à des lésions supraglottiques préexistantes. Aucune différence statistiquement significative dans le taux de récurrence n'a été observée entre les sites. Chez les patients non traités auparavant, présentant une PRR adulte, les lésions avaient tendance à se reproduire dans les mêmes régions ou régions adjacentes à celles affectées au moment de la chirurgie initiale.
Tan, 2018, Singapour, <i>Transoral robotic excision of laryngeal papillomas with</i>	Décrire le premier rapport de cas de chirurgie robotique transorale utilisée pour l'excision de papillomes laryngés.	Étude de cas Grade D Niveau 4	1 femme chinoise de 36 ans avec une PRR juvénile	Excision de papillomes laryngés par chirurgie robotique transorale	Suivi post-opératoire	L'excision par chirurgie robotique transorale des papillomes laryngés a été réalisée avec succès. L'excision complète des papillomes obstruant a été obtenue avec une restauration post-opératoire des voies aériennes et de la voix. L'utilisation

<i>Flex® robotic system — a novel surgical approach</i> 41						de la chirurgie robotique transorale a amélioré la visualisation, la dextérité et l'accès à la lésion. Les inconvénients incluent le coût, le temps d'installation, la nécessité d'un équipement spécial et une formation avancée. L'approche de chirurgie robotique transorale peut être considérée comme une alternative à la technique laryngoscopique habituelle, en particulier dans les cas d'une mauvaise exposition laryngée.
Benboujja, 2018, Canada, <i>Utility of Optical Coherence Tomography for Guiding Laser Therapy Among Patients With Recurrent Respiratory Papillomatosis</i> 42	Étudier le potentiel de la combinaison de la tomographie par cohérence optique (TCO) avec la thérapie au laser pour les traitements des PRR adaptés aux patients.	Étude de cohorte Grade D Niveau 4	10 patients pédiatriques (tranche d'âge, 4-11 ans; 6 hommes) avec une histoire de croissance de papillome qui présentait des lésions et un enrouement.	Étude in vivo	Des images TCO tridimensionnelles ont été acquises avant, pendant et après la thérapie laser photoangiolitique	Parmi les 10 patients pédiatriques inclus dans l'étude les images TCO à haute résolution ont révélé une hyperplasie épithéliale avec des marges de lésion PRR claires. Les images acquises pendant la thérapie indiquaient une coagulation profonde dans les tissus, et les images post-thérapie ont quantifier la quantité de tissu ablaté par laser photoangiolitique. L'utilisation simultanée de l'imagerie TCO et de la thérapie au laser peut améliorer les résultats post-opératoires pour les patients atteints de PRR en offrant un traitement optimal et personnalisé.
Cui, 2017, Chine, <i>Clinical features and surgical treatment for Chinese juvenile onset current respiratory papillomatosis</i> 43	Analyser la corrélation de la récurrence avec certaines caractéristiques clinicopathologiques et l'efficacité du traitement chirurgical.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	124 patients PRR ont été inclus et classés en groupes de récurrence faible (< 4 / an, n = 97) et de récurrence élevée (>4 / an, n = 27).	Étude clinique	Étude des caractéristiques démographiques, cliniques et radiologiques.	Une analyse de régression logistique multivariée a prouvé qu'une récurrence élevée supérieure à 4 par an après le diagnostic était un facteur de risque indépendant de récurrence après une intervention chirurgicale pour la PRR juvénile [IC à 95% OR 17,342 (1,266-237,608), p = 0,033]. La récurrence supérieure à 4 par an pourrait être utilisée comme facteur pronostique pour la PRR juvénile après la chirurgie, ce qui pourrait aider à améliorer l'efficacité thérapeutique chez ces enfants.
Hu, 2017, Taiwan, <i>Feasibility and associated limitations of office-based laryngeal surgery using carbon dioxide lasers</i>	Discuter de l'expérience clinique d'une institution avec la chirurgie laryngée au laser CO₂, de la faisabilité et des limites associées à cette procédure.	Étude de cohorte Grade C Niveau 4	40 patients inclus dans cette étude (28 hommes et 12 femmes ; âge médian : 56 [29-83] ans),	Chirurgie laryngée en cabinet réalisée à l'aide d'un laser CO₂ sous anesthésie topique.	Une vidéolaryngostroboscopie, des mesures vocales, des mesures perceptuelles de la qualité vocale et des évaluations subjectives ont été effectuées avant et après la chirurgie.	Le temps de suivi médian était de 6,5 mois (intervalle, 1-21 mois). Parmi les 49 procédures, 2 (4%) n'ont pas été tolérées par les patients en raison d'un réflexe nauséeux sévère et d'une hypersensibilité laryngée, 6 (12%) n'ont pas pu retirer complètement les lésions en raison d'un champ chirurgical inadéquat ou d'une instabilité laryngée, et 1 (2%) a eu une

44						complication (c.-à-d. légère raideur de la plaie des cordes vocales). De plus, 2 patients atteints de leucoplasie pré-maligne des cordes vocales ont montré une récurrence des lésions dans la zone sous-glottique. Chez les patients présentant des lésions vocales bénignes et un œdème de Reinke, la fonction phonatoire postopératoire a montré de grandes améliorations (taille de l'effet, 0,61; différence médiane, -0,98%; IC 95%, -1,57% à -0,11%), rapport bruit / harmonique (effet taille, 0,63; différence médiane, -0,02; IC à 95%, -0,07 à -0,01), temps de phonation maximal (taille de l'effet, 0,61; différence médiane, 3,6 secondes; IC à 95%, 1,9 à 8,8 secondes) et indice de handicap vocal –10 score (ampleur de l'effet, 0,60; différence médiane, -7; IC 95%, -12 à -2).
Kono, 2017, Japon, <i>multidimensional vocal assessment after laser treatment for recurrent respiratory papillomatosis</i> 45	Évaluer la fonction vocale après un traitement au laser pour la PRR en particulier en relation avec la fréquence de la chirurgie.	Étude cas-témoins rétrospective Grade D Niveau 4	30 patients avec une PRR	Évaluations vocales comparatives multidimensionnelles	Le grade pré-opératoire et post-opératoire, la rugosité, la respiration, l'asthénie et l'échelle de déformation, les paramètres aérodynamiques et acoustiques et les questionnaires d'auto-évaluation ont été mesurés et comparés à un groupe témoin correspondant à l'âge et au sexe.	Le nombre moyen de chirurgies était de 3,4 (intervalle, 1 à 8). Bien que tous les patients aient présenté une fonction vocale moins bonne que le groupe témoin en préopératoire, ils ont montré une amélioration post-opératoire des paramètres subjectifs et objectifs. Cependant, 4 patients ayant subi une intervention chirurgicale avec une ablation relativement agressive ont présenté des cicatrices sur les cordes vocales et des paramètres objectifs détériorés. Tous les patients restants ont montré une qualité vocale comparable à celle du groupe témoin. L'analyse des sous-groupes n'a montré aucune association entre la qualité vocale post-thérapeutique et les caractéristiques des patients, y compris la stadification préopératoire et le nombre de traitements chirurgicaux effectués. Les patients PRR peuvent obtenir une voix proche de la normale avec une grande satisfaction après l'ablation d'une lésion sous-épithéliale en utilisant une énergie laser suffisante est adéquate.

Papaspyrou, 2016, Allemagne, <i>Retrospective analysis of laser vs other therapeutic modalities for laryngeal papillomatosis: European multicenter study</i> 46	Présenter l'expérience de trois institutions avec différentes modalités thérapeutiques pour la prise en charge de la PPR et les discuter en relation avec la littérature.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	60 patients avec une résection du papillome	Étude de dossier	Étude des modalités thérapeutiques appliquées, de l'évaluation du taux de complications, de la formation de synéchies, des opérations nécessaires et du besoin de trachéotomie.	La thérapie au laser CO₂ était la modalité la plus courante appliquée seule ou combinée avec d'autres modalités de traitement. Aucune complication majeure n'a été observée, alors que la synéchie glottique était la complication mineure la plus courante chez 5 (8,3%) patients. Parmi la cohorte de patients, 55,6% ont dû être réopérés, tandis qu'aucun patient n'a nécessité de trachéotomie. L'ablation chirurgicale avec ou sans traitement adjuvant reste le pilier du traitement, qui vise principalement à réduire le nombre et la fréquence des récurrences car aucune thérapie curative définitive n'est connue à ce jour.
Shamim, 2015, Pakistan, <i>laser treatment of laryngeal papillomatosis in a young child: anaesthetic and surgical management</i> 47	Sensibiliser et diffuser des informations à la population sur la disponibilité de la chirurgie laser chez les patients atteints de cancer ORL et de la tête et du cou	Étude de cas Grade D Niveau 4	1 enfants de 4 ans avec une PRR	NA	Protocole d'intervention au laser	Une technique d'anesthésie équilibrée utilisant l'anesthésie par inhalation, un relaxant musculaire et une substance psychoactive est mise en place. Les problèmes péri-opératoires entourant ce processus sont discutés, y compris l'induction anesthésique chez le patient avec une voie respiratoire compromise, les techniques d'anesthésie d'entretien, les méthodes utilisées pour la ventilation pendant la chirurgie laser des voies aériennes supérieures, les implications chirurgicales et les risques du laser pour le personnel de la salle d'opération.
Murono, 2015, Japon, <i>Trends in the management of recurrent respiratory papillomatosis in Japan</i> 48	Caractériser les pratiques actuelles dans le traitement de la PPR au Japon	Enquête Grade D Niveau 4	80 hôpitaux universitaires centraux du Japon	Enquête	Sondage sur les différentes techniques utilisées pour la prise en charge de la PPR	Au total, 56 universités ont répondu à l'enquête. Concernant l'utilisation des instruments chirurgicaux, une préférence pour les lasers (50 hôpitaux) plutôt que pour les microdébrideurs (16 hôpitaux) ou les instruments froids (20 hôpitaux) a été observée. Parmi les 50 hôpitaux pratiquant fréquemment la chirurgie au laser, un laser CO₂ était le plus couramment utilisé, suivi d'un laser au potassium-titanyl-phosphate (KTP). La thérapie adjuvante privilégiée était la médecine traditionnelle chinoise. Huit des 56 hôpitaux universitaires avaient une expérience de l'utilisation du cidofovir, impliquant un total de 28 patients.

Kuet, 2013, <i>photoangiolytic laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a scaled assessment</i> 49	Étudier l'efficacité de la chirurgie laser photoangiolytique non utilisée en cabinet pour le traitement de la PRR	Série de cas rétrospective. Grade D Niveau 4	21 patients PRR	NA	Les scores de Derkay, Voice Handicap Index-10 et Grade, Rugosité, Respiration, Asthénie, des résultats de post-traitement ont été comparés à ceux des résultats de pré-traitement.	21 patients ont subi 81 interventions chirurgicales. Le suivi moyen était de 18 mois. Il y a eu une amélioration significative : du score Derkay moyen de 6,1 à 3,0 ($P < 0,001$), du score Voice Handicap Index-10 de 24,5 à 15,9 ($P = 0,04$) et du score GRBAS de 8,6 à 4,9 ($P = 0,004$) entre le début et la fin du suivi. La chirurgie au laser photoangiolytique permet au patient de bénéficier d'une régression de la maladie, d'un handicap vocal réduit et d'une qualité vocale améliorée sans les risques associés à la laryngoscopie directe et à l'anesthésie générale. D'après les auteurs, la chirurgie au laser photoangiolytique est une modalité de traitement efficace, et sûre pour la PRR qui a changé le paradigme thérapeutique tout en diminuant la morbidité du patient.
Bo, 2011, <i>Anesthesia management in pediatric patients with laryngeal papillomatosis undergoing suspension laryngoscopic surgery and a review of the literature</i> 50	Explorer la gestion de l'anesthésie péri-opératoire chez les patients pédiatriques lors de l'excision de papillomes laryngés avec un laryngoscope en suspension.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	58 patients PRR	Suivi péri-opératoire	L'anesthésie a été induite par administration intraveineuse. Une fois l'enfant inconscient, une solution d'aérosol de lidocaïne à 2% a été pulvérisée sur la zone laryngée directement sous le laryngoscope. Pour que les patients tolèrent la laryngoscopie en suspension, il est nécessaire de maintenir une respiration spontanée et d'assurer une profondeur d'anesthésie adéquate. Les voies respiratoires ont été sécurisées et une ventilation suffisante a été établie dans une sonde trachéale (ID 2,5 ou 3,0) qui a été placée près de la glotte et connectée au système Jackson Rees. Les paramètres hémodynamiques et la saturation en oxygène du pouls (SpO2) ont été étroitement surveillés et des événements indésirables ont été enregistrés.	La plupart des patients 89% (52/58) étaient hémodynamiquement stables pendant la période péri-opératoire. Un laryngospasme et un œdème laryngé sont survenus chez plusieurs enfants lors de la sortie de l'anesthésie. Des intubations trachéales ont été réalisées chez 6 patients (10,3%). Des trachéotomies ont été réalisées chez deux patients. Un patient a dû être envoyé aux soins intensifs pour une thérapie complète. La considération la plus importante pour l'anesthésie pendant la laryngoscopie est (1) le maintien d'une ventilation adéquate, (2) permettre une exposition chirurgicale, et (3) maintenir une profondeur d'anesthésie appropriée qui détend la bande vocale, évite les spasmes laryngés (réflexe fermeture), réduit la réaction cardiovasculaire et un réveil rapide du patient après l'opération. Tous les facteurs qui aggravent l'obstruction laryngée et la dyspnée doivent être évités.

Hallmo, 1991, Norvège, <i>Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon</i> 29						
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 9 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bois, 2019, France, <i>Papillomatose respiratoire récurrente Juvénile</i> 8	Faire un état des lieux des connaissances actuelles sur la PRR juvénile	NON	NA	PRR juvénile	Chirurgie d'exérèse	Les traitements d'appoints reposant sur les exérèses des papillomes restent encore indispensables. L'endoscopie laryngotrachéale sous AG avec laryngoscopie en suspension permet l'exérèse des papillomes. Ces désobstructions itératives peuvent entraîner une fibrose cicatricielle, qui peut aggraver le pronostic vocal et respiratoire et nécessitent un traitement adapté qui peut allonger la durée de la prise en charge, parfois même au-delà de la rémission de la PRR.
Primov-Fever, 2019, Israël, <i>Surgery for adult laryngeal papillomatosis</i> 51	Lister les techniques chirurgicales actuellement disponibles et utilisées pour le traitement de la PRR dans la salle d'opération ainsi que les procédures en cabinet	Non	NA	PRR	Techniques chirurgicales	Il n'y a pas de consensus concernant la supériorité d'une approche chirurgicale ou d'un traitement adjuvant sur un autre pour le traitement de la PRR. Les tendances récentes sont à l'utilisation de microdébrideurs dans la salle d'opération et au laser à fibre optique angiolitique comme procédures au cabinet. La vaccination contre le HPV réduit l'incidence des PRR mais un remède à cette maladie chronique et débilitante reste essentiel.
Ivancic, 2018, USA, <i>current and future management of recurrent respiratory papillomatosis</i> 52	Fournir des perspectives sur la gestion actuelle et future de la PRR.	Non	NA	PRR	Techniques chirurgicales	Actuellement, la PRR est principalement gérée par excision chirurgicale, à la fois en salle d'opération et en cabinet. Des outils tels que le microdébrideur, utile pour éliminer les maladies volumineuses, et les lasers photoangiolitiques tels que le laser KTP, utiles pour un ciblage plus précis du tissu pathologique, sont tous deux fréquemment utilisés. L'avènement du système laser flexible et de bonnes techniques d'anesthésie topique ont permis aux procédures en cabinet de remplacer les procédures en salle d'opération dans de nombreux cas de PRR. C'est un avantage à la fois pour le patient et le chirurgien, car il a été démontré qu'il réduit le temps et les coûts de la procédure et minimise les risques liés à l'anesthésie. La sélection des patients pour les procédures en cabinet dépend de divers facteurs, notamment l'étendue de la maladie, la tolérance du patient et l'expérience du chirurgien.

Il n'existe pour l'instant aucun traitement curatif de la PRR⁴⁶.

L'exérèse chirurgicale des papillomes reste le principal traitement⁷, d'abord pour assurer la perméabilité des voies respiratoires et, quand c'est possible, améliorer la voix. La chirurgie doit s'attacher à préserver au mieux les tissus laryngés pour éviter les séquelles sténosantes fibreuses, et vocales.

Plusieurs options chirurgicales sont disponibles à ce jour pour le traitement de la PRR : laryngoscopie avec usage d'instruments froids, de laser (notamment CO₂), de coblation. Une trachéotomie, bien que déconseillée, est parfois nécessaire.

4.1. Méthodes chirurgicales

Les procédures laryngoscopiques sont la référence dans le traitement de la PRR et se déroulent sous anesthésie générale (AG).

Les papillomes sont retirés en utilisant, selon les conditions locales et les préférences du chirurgien ¹⁰:

- des instruments froids,
- un microdébrideur,
- un laser,
- un dispositif de radiofréquence / coblation.

Instruments froids

L'exérèse des lésions se faisait par procédure indirecte guidée par miroir au 19^e siècle. Elle se fait désormais au microscope et/ou sous optique avec des micropincettes et des microciseaux. Chez l'adulte, l'introduction de la dissection sous-épithéliale par injection de sérum physiologique avec de l'adrénaline, combinée à des techniques d'élévation par micro-lambeau pour les papillomes de commissure antérieure, a encouragé les chirurgiens à revenir à l'utilisation d'instruments froids dans certains cas de PRR ⁵¹. Ces techniques locales de reconstruction ne sont cependant possibles que dans un nombre très limité de cas où les lésions sont petites, peu nombreuses, et non évolutives.

Microdébrideur

Les microdébrideurs sont largement utilisés par les ORL⁴⁵ pour détruire des tissus (polypes surtout) dans les fosses nasales et les sinus. Le microdébrideur a gagné en popularité dans le traitement des PRR en raison des risques potentiels associés à l'utilisation des lasers. Les microdébrideurs ont des lames à rotation rapide et une aspiration sélective qui permet le débridement des tissus affectés. Lorsque des papillomes sont simultanément présents dans le larynx et la trachée proximale, l'utilisation du microdébrideur est une solution efficace pour leur élimination. Il est cependant difficile à utiliser dans la trachée moyenne à distale des adultes, en raison de la longueur limitée de l'instrument et de difficultés d'exposition.

Les microdébrideurs peuvent être utilisés en combinaison avec d'autres instruments. Le chirurgien enlève d'abord la lésion volumineuse avec le microdébrideur, puis utilise des instruments froids ou des lasers à la précision et aux capacités hémostatiques supérieures ^{51,52}.

Lasers

Il existe plusieurs types de lasers qui diffèrent par leur sélectivité :

- Les lasers de coupe / ablation, tels que les lasers au CO₂ à 10 600 nm et les lasers au thulium à 2 013 nm, qui ciblent l'eau, ou encore les lasers diode à 980 nm
- Les lasers photoangiolytiques, comme le colorant pulsé à 585 nm (PDL, *pulsed dye laser*) et des lasers à potassium-titanyl-phosphate (KTP) à 532 nm, qui ciblent l'hémoglobine ⁵².

Selon le choix du laser, on note différents avantages et inconvénients. Les lasers ont de meilleures propriétés hémostatiques et une distance de travail plus longue que les instruments froids, mais les procédures nécessitent plus de personnel, plus de mesures de sécurité, et impliquent une installation et des coûts plus importants ⁵².

Le laser CO₂ peut être délivré via le microscope opératoire ou des instruments d'endoscopie. Il permet une élimination avec hémostase de petites lésions, avec précision et efficacité. Cependant, son utilisation comporte un risque potentiel de cicatrisation de la lamina propria superficielle ⁵¹. Selon Hu *et al.*, la chirurgie laryngée en cabinet effectuée à l'aide d'un laser CO₂ s'est avérée être une option de traitement réalisable pour différents types de lésions vocales. Cependant, les patients ne doivent pas subir cette procédure s'ils présentent de multiples lésions volumineuses ou des lésions impliquant la zone sous-glottique, le ventricule laryngé ou (en cas de stabilité laryngée insuffisante) le bord libre d'une corde vocale ⁴⁴.

Le laser CO₂ est un outil de chirurgie endoscopique du larynx utilisé chez l'enfant depuis les années 70 ^{11,24}. Précis, efficace, son principal effet indésirable est la fibrose cicatricielle que son utilisation peut générer.

Les inconvénients du laser CO₂ comprennent, comme toutes les techniques interventionnelles, une augmentation du temps opératoire, mais aussi une augmentation des coûts et la nécessité de prendre des précautions spéciales pour réduire le risque de brûlure des voies respiratoires.

Bien que le laser à CO₂ soit le plus communément utilisé, **le laser potassium-titanyl-phosphate (KTP)**, le laser colorant pulsé 585 nm, ou encore le laser par jet d'argon sont aussi employés. Il pourrait être utile d'utiliser un laser KTP ou un laser colorant pulsé sur les papillomes situés sur l'arbre trachéobronchique ^{53–55}.

Le traitement au laser de la PRR est efficace, mais n'empêche pas la récurrence. Par conséquent, des injections sous-lésionnelles de bevacizumab peuvent être administrées pour essayer de limiter les repousses. L'enquête prospective menée par Zeitel *et al.*, a fourni des éléments en faveur d'une amélioration par les injections de bevacizumab du résultat du traitement au laser KTP de la papillomatose glottique, sans complications systémiques ou locales. Le couplage de l'agent antiangiogénèse bevacizumab avec la photoangiolysse laser KTP semble prometteur du fait de leurs mécanismes d'action complémentaires ⁵⁶.

La thérapie photodynamique (TPD) a été développée à l'origine pour le traitement du cancer. Elle nécessite l'injection d'un photosensibilisateur et favorise l'apoptose par excitation laser de l'agent. Shikowitz *et al.*, ont évalué l'efficacité de la TPD chez 23 patients atteints de PRR âgés de 4 à 60 ans dans un essai contrôlé à bras parallèles et ont conclu que la TPD réduisait la sévérité de la PRR. Cependant, la qualité des preuves est encore insuffisante pour en établir l'efficacité clinique ⁵⁷. La TPD est une stratégie de traitement peu invasive localement mais implique une photosensibilité du patient qui ne peut pas s'exposer au soleil le mois suivant l'injection à cause du risque de brûlures cutanées⁵⁸.

Coblation

Le terme « coblation » est un terme synthétique qui se compose de cold (froid) et ablation (enlèvement). La coblation peut préserver les tissus environnants, en réduisant les dommages causés par la chaleur à la muqueuse de la corde vocale, ce qui peut limiter la dysphonie séquellaire ¹¹. C'est un instrument, d'une certaine manière, intermédiaire entre le microdébrideur et le laser. Au Royaume Uni, l'exérèse par coblation représente 3% des traitements de la PRR¹

La chirurgie robotique transorale fait partie des nouvelles approches chirurgicales mais son utilisation est encore très marginale à ce jour. Un cas faisant usage de cette technique a été décrit dans la littérature et montre des résultats prometteurs, mais cela est insuffisant à sa généralisation. Il s'agit de plus d'une méthode très coûteuse, qui nécessite un temps d'installation, un équipement spécial et une formation avancée ⁴¹.

La trachéotomie a été l'une des premières interventions décrites dans la prise en charge des PRR et peut encore être nécessaire chez les patients présentant une maladie obstructive ou disséminée ¹⁰. Elle permet de court-circuiter les obstacles sous-jacents mais ne traite pas la maladie.

La trachéotomie est parfois inévitable dans la prise en charge des patients atteints de PRR, en particulier lorsque le diagnostic est tardif et que le patient présente une obstruction des voies aériennes supérieures. La décanulation est conseillée dès que la maladie est maîtrisée et que la perméabilité des voies respiratoires est maintenue ⁵². Le recours à la trachéotomie est plus important chez les enfants.

La responsabilité de cet acte dans la dissémination distale de la maladie par la présence d'une canule de trachéotomie est évoquée mais cependant non prouvée ¹⁰. En conséquence, de nombreux auteurs recommandent que la trachéotomie soit évitée chez les patients PRR dans la mesure du possible ⁵¹.

Complications

Les complications associées aux techniques chirurgicales sont :

- des brûlures des voies respiratoires
- des cicatrices, notamment les synéchies commissurales antérieures, à l'origine de dysphonie sévère et de sténoses laryngées
- une hypomobilité laryngée
- une fistule trachéo-oesophagienne
- une dysphonie ⁵². Le patient doit être prévenu que la chirurgie ne permet que rarement la récupération d'une voix normale.

Ces désobstructions itératives peuvent entraîner une fibrose cicatricielle, d'autant plus importante qu'il s'agit de larynx multiopérés ou de l'utilisation d'instruments chauds, responsable d'une rigidité laryngée, d'une immobilité laryngée par fibrose aryténoïdienne ou d'une sténose glottique cicatricielle. Ces lésions cicatricielles peuvent aggraver le pronostic vocal et respiratoire et nécessitent parfois un traitement spécifique qui peut allonger la durée de la prise en charge, parfois même au-delà de la rémission de la PRR ⁸. Pour ces raisons, chaque geste chirurgical doit être le moins invasif possible et doit préserver au maximum la muqueuse laryngée.

Il n'y a pas de consensus quant à la supériorité d'une approche chirurgicale sur une autre pour le traitement de la PRR. Actuellement, en salle d'opération, l'utilisation d'instruments froids et de microdébrideurs est privilégiée en cas de lésions florides, en raison de la capacité d'aspiration sélective des tissus affectés et de la moindre rançon cicatricielle¹¹.

4.2. Modalités

Une résection subtotale et échelonnée est requise si les lésions impliquent la commissure antérieure et / ou postérieure afin de limiter la formation de cicatrices ou de blocages aryténoïdiens ⁵². Une approche chirurgicale mesurée préserve la fonction en empêchant les cicatrices à la commissure antérieure pour limiter la dysphonie et à la commissure postérieure pour limiter l'atteinte aryténoïdienne ⁵².

La résection chirurgicale est la référence actuelle dans la gestion de la PRR. La guérison par ce moyen n'est pas possible puisque le virus reste présent dans les cellules épithéliales adjacentes et les tissus qui ne développent pas macroscopiquement des papillomes.

Le patient (ou sa famille dans le cas d'une forme de l'enfant) doit être informé que cette maladie virale chronique ne pourra être guérie par la chirurgie et comprendre que l'objectif est de préserver au mieux la qualité de vie en surveillant l'apparition de potentielles complications. La prise en charge de la PRR peut comporter des gestes répétés à des rythmes variables sur une durée prolongée.

4.3. Indications actuelles

Les enjeux thérapeutiques de la PRR sont ⁸:

- le diagnostic de certitude anatomopathologique et virologique ;
- la désobstruction des voies aériennes ;
- le dépistage et l'exérèse complète de lésions à potentiel dégénératif ;
- la prévention des récurrences ;
- la préservation de la qualité vocale des patients (d'autant plus prioritaire qu'il s'agit d'une pathologie bénigne).

Il est important de tenir compte de l'âge du patient lors de l'examen ¹⁰.

Selon les données collectées par Papaioannou *et al.*, ⁵⁹ sur 106 patients avec une PRR, les PRR juvéniles requièrent un nombre d'interventions significativement plus important par rapport aux PRR apparues à l'âge adulte ⁵⁹.

Les résultats de l'étude menée par Cui *et al.*, ⁴³ semblent montrer que les patients présentant un taux de récurrence élevé dans les mois qui suivent le diagnostic étaient plus susceptibles d'évoluer vers une maladie grave après la chirurgie. De plus, ces patients ont plus de chances de développer une maladie grave et une dyspnée, et peuvent requérir une surveillance en soins intensifs ⁴³

Le nombre de procédures chirurgicales réalisées en urgence pour dyspnée inspiratoire obstructive dans la PRR juvénile serait de 8,2%. Le taux de trachéotomie varie de 2 à 61% selon le degré d'obstruction des voies respiratoires et la fréquence des récurrences, selon les pays et les moyens chirurgicaux disponibles.

4.4. Anesthésie

Les objectifs de l'anesthésie sont de fournir une ventilation adéquate, d'assurer la relaxation des cordes vocales, d'éviter les traumatismes, les laryngospasmes et de fournir un bon accès chirurgical.

La ventilation spontanée pendant la chirurgie est recommandée si le patient peut la tolérer, avec l'aide si possible d'une hyperoxygénation par voie nasale. Les techniques intermittentes de réintubation permettront également de libérer le champ opératoire,

mais au prix de réintubations multiples chronophages, potentiellement sources de lésions, et du risque au moins théorique de propagation du virus par voie iatrogène. Alternativement, le patient peut être intubé avec une sonde endotrachéale «laser-safe». Cependant, le tube obstrue la vue du chirurgien, ce qui en fait une option bien moins favorable ²⁴.

L'anesthésie pour la chirurgie laser des voies respiratoires présente des contraintes supplémentaires telles que la potentielle pollution de la salle d'opération et les précautions de sécurité du laser⁴⁷.

Le choix de la technique anesthésique influe directement sur la capacité du chirurgien à effectuer une résection au laser, et le choix de la technique détermine le type d'anesthésie qui peut être utilisé en toute sécurité.

Une bonne coopération pré- et peropératoire entre chirurgien et anesthésiste est primordiale⁵¹. Ainsi, les principales actions visant à éviter les risques associés à l'utilisation de sondes endotrachéales lors d'une chirurgie au laser des voies respiratoires sont :

- Couper l'oxygène et vérifier que le taux d'oxygène est à moins de 30% pour limiter le risque d'embrasement
- L'absence de sonde dans les voies respiratoires, qui pourrait fondre sous l'action du laser
- Si possible l'utilisation d'un tube résistant au laser ³⁴
- Enfin, par défaut, la protection de la surface externe d'une sonde conventionnelle

La préparation préopératoire du matériel est essentielle. L'induction de l'AG peut en effet entraîner une **obstruction totale** des voies respiratoires en raison de la relaxation musculaire laryngée, du prolapsus des papillomes et de l'augmentation des sécrétions. En conséquence, une attention particulière doit être accordée à la préparation préopératoire non seulement des instruments chirurgicaux pour la désobstruction, l'intubation voire la trachéotomie, mais également des médicaments et du matériel de réanimation cardio-pulmonaire ⁵⁰. Une mise au point entre chirurgien, anesthésiste et IBODE avant toute injection ou inhalation est absolument indispensable, notamment dans le cadre de la check-list.

Considérations anesthésiques chez l'enfant ¹⁰

Un examen anesthésique préopératoire est indispensable pour prévenir tout risque pouvant nécessiter des manœuvres de réanimation au cours de la chirurgie. En préopératoire, le degré d'obstruction doit être évalué (qualité de la voix, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, tirage, stridor, SpO₂). La fibroscopie réalisée par un ORL expérimenté est recommandée ³⁸.

Les recommandations consensuelles appuient l'utilisation de la ventilation spontanée (94%) et déconseillent la ventilation par jet (94%). Les sondes adaptées au laser sont souvent trop grosses (90%) et les gestes sous anesthésie locale très difficiles à réaliser (90%) ¹⁰.

Selon l'étude de Bo et al⁵⁰, la gestion de l'anesthésie est souvent plus difficile chez les enfants en raison du stress, de leur faible tolérance à l'hypoxie, des récurrences fréquentes et de la sévérité intrinsèque de la maladie (contracture des cicatrices et sténose post-chirurgicale). La réussite de l'anesthésie chez ces patients est favorisée par l'association d'une ventilation efficace, du maintien de la respiration spontanée, le maintien d'une profondeur d'anesthésie réduisant les réflexes laryngés et la réponse cardiovasculaire, et le réveil rapide de patients.

Pour la prémédication, des agents anticholinergiques tels que l'atropine peuvent être utilisés pour diminuer la quantité de sécrétions.

A l'induction, l'administration d'anesthésiques en intraveineux est préférable aux agents inhalés, car le masque peut être une source de stress et entraîner une dysphorie et/ou une dyspnée. Des agents comme le midazolam ou le propofol à faible dose sont conseillés. L'usage de myorelaxants n'est pas recommandé car ils stoppent la respiration et cela oblige à une intubation des patients⁵⁰.

5. Prise en charge médicale : modalités et indications actuelles chez l'enfant de l'adulte

Tableau 10 Études cliniques

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Best, 2017, USA, <i>systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: a national survey</i> 60	Rendre compte de l'expérience initiale de ce nouveau traitement (bevacizumab) pour la PRR aux États-Unis	Série de Cas Grade D Niveau 4	11 sondages	Sondage électronique	Traitement envisagé Traitement administré, posologie, et suivi clinique	Dans cette étude, 8 patients avec une papillomatose agressive non contrôlée par une thérapie chirurgicale et adjuvante ont été traités par bevacizumab systémique, dont 7 avec une maladie pulmonaire. La posologie du traitement variait de 5 à 10 mg / kg toutes les 2 à 4 semaines, (7/8 réponse partielle, 1/8 réponse complète). Chez 4 patients ayant subi une imagerie thoracique post-bevacizumab, trois ont démontré une stabilisation et une amélioration de la maladie. L'intervalle entre les traitements pourrait être allongé chez 7 patients et la réponse clinique maintenue. Le bevacizumab systémique semble être très prometteur dans les formes de papillomatose les plus résistantes au traitement et les plus agressives avec un profil de complications faible. Ces résultats suggèrent que le bevacizumab devrait être étudié dans un essai clinique formel pour la PRR.
Tran, 2018, Australie, <i>Recurrent respiratory papillomatosis: the role of cidofovir</i> 14	Discuter de l'utilisation du cidofovir intralésionnel dans la gestion de la papillomatose trachéale.	Étude de cas Grade d Niveau 4	Un homme de 42 ans avec une PRR	Injection de cidofovir	Évaluation du traitement chez un patient	Ce rapport de cas démontre le succès du cidofovir en tant que traitement d'appoint dans la prolongation de la rémission des symptômes de la PRR impliquant les voies respiratoires supérieures.
Zur, 2016, USA, <i>Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryngotracheal papillomatosis in a child</i> 61	Décrire la première utilisation connue du bevacizumab par voie intraveineuse chez un enfant aux États-Unis pour le traitement de la papillomatose pulmonaire et laryngotrachéale étendue.	Étude de cas Grade D Niveau 4	Patient de 12 ans avec une PRR sévère	Étude clinique	Traitement au bevacizumab	Le bevacizumab systémique semble être un traitement adjuvant prometteur pour les enfants atteints de papillomatose importante

Carnevale, 2019, Espagne, <i>Use of systemic bevacizumab for respiratory recurrent papillomatosis in two children</i> 62	Décrire l'utilisation du bevacizumab systémique pour traiter deux enfants atteints de PRR	Étude de cas Grade D Niveau 4	2 enfants avec PRR	Évaluation de la qualité de vie	Traitement au bevacizumab	Les symptômes respiratoires et la qualité de vie se sont considérablement améliorés suite au traitement au bevacizumab, chez les deux patients, sans observer de toxicité. La seule complication était une légère protéinurie. Le bevacizumab systémique est un traitement adjuvant prometteur dans la PRR agressive chez les enfants. Il est efficace et bien toléré. D'autres études sont nécessaires pour établir la fréquence de dosage optimale et la durée du traitement.
Katsuta, 2017, Japon, <i>Treatment with quadrivalent human papillomavirus vaccine for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: case report and review of the literature</i>	Décrire un cas traité avec le vaccin HPV quadrivalent	Étude de cas Grade D Niveau 4	1 garçon de deux ans avec une PRR juvénile	Suivi clinique et revue de la littérature	Évaluation des effets thérapeutiques de la prise du vaccin HPV quadrivalent	Aucun effet thérapeutique n'a été trouvé. Une revue de la littérature disponible, a révélé que les preuves actuelles de l'efficacité thérapeutique du vaccin HPV quadrivalent et d'autres thérapies adjuvantes pour la PRR juvénile ne sont pas cohérentes.
Murono, 2016, Japon, <i>Intralesional cidofovir injection for recurrent respiratory papillomatosis in Japan</i> 63	Décrire pour la première fois, l'injection intralésionnelle de cidofovir pour traiter la PRR en Asie.	Étude de cas Grade D Niveau 4	10 patients PRR traités par injection intralésionnelle de cidofovir.	Étude clinique	Évaluation de la gravité de la papillomatose et des événements indésirables, y compris les leucocytes sanguins, les neutrophiles sanguins et la créatinine sérique avant et après la fin du traitement.	Le HPV 6 a été détecté chez 9 patients et aucun type de HPV n'a été détecté chez le patient restant. Les scores de gravité se sont considérablement améliorés après le traitement ($p = 0,005$). Cependant, la résolution complète a été obtenue chez un seul patient. Aucune différence significative n'a été observée avant et après traitement en ce qui concerne les événements indésirables ($p = 0,866$ pour les leucocytes sanguins, $p = 0,866$ pour les neutrophiles sanguins et $p = 0,933$ pour la créatinine sérique). Le carcinome épidermoïde s'est produit trois ans et demi après la fin du traitement chez un patient sans détection du HPV. Cependant, le lien entre le cidofovir et la survenue d'un carcinome dans ce cas reste discutable. Ce premier rapport d'injection intralésionnelle de cidofovir pour PRR en provenance d'Asie a démontré une efficacité acceptable sans événements indésirables évidents. Cependant, l'utilisation sur le long terme de ce traitement doit être évitée et 18 déclarations approuvées par le groupe de travail aux États-Unis doivent être mentionnées lors de la planification de ce traitement.

Sidell, 2014, USA, <i>High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis</i> 64	Examiner l'utilisation du bevacizumab à haute dose pour le traitement de la PRR chez les patients pédiatriques.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	9 patients ; âge médian était de 8 ans (extrêmes: 3 à 21 ans)	Suivi clinique après une série de 5 injections sous-épithéliales consécutives ont été administrées à des intervalles de 4 à 6 semaines avec une ablation au laser KTP concomitante à 532 nm.	Les lésions ont été classées selon le système de classification de Derkay. Les résultats comprenaient les scores Derkay avant et après traitement, l'intervalle de temps entre les procédures et les résultats vocaux. Les données démographiques extraites comprenaient le sexe, l'âge au moment du diagnostic et l'âge actuel.	La dose moyenne de bevacizumab était de 14,25 mg (intervalle, 5 à 45 mg). Il y avait un score médian de Derkay de 11,5 (extrêmes, 4 à 23) au moment du diagnostic et une amélioration médiane de 58% après le traitement. Tous les patients ont démontré un intervalle de temps plus long entre les injections, pour une amélioration médiane de 2,05 × (plage, 1,6 × à 3,25 ×). Il existe des éléments appuyant l'hypothèse selon laquelle le facteur de croissance endothéliale vasculaire est un facteur important dans le développement de la PRR. Bien qu'une certaine variabilité de la réponse soit démontrée par cette étude, le bevacizumab à forte dose semble donner des résultats prometteurs pour les patients pédiatriques atteints de PRR.
Tjon, 2013, International, <i>Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 PRR patients</i> 65	Déterminer si des effets secondaires néphrotoxiques, neutropéniques ou oncogènes se sont produits après l'utilisation intralésionnelle du cidofovir chez les patients atteints de PRR.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	635 patients avec PRR	Revue de dossier	NA	Le cidofovir est l'un des piliers du traitement complémentaire contre la PRR. Cette étude montre qu'il existe une variation mondiale de l'utilisation intralésionnelle du cidofovir chez les patients PRR. Après l'utilisation du cidofovir intralésionnel, une augmentation statistiquement significative du taux de créatinine a été observée. Bien que cette revue rétrospective des dossiers des patients n'ait trouvé aucune preuve clinique d'effets secondaires néphrotoxiques, neutropéniques ou oncogènes après l'utilisation du cidofovir intralésionnel chez les patients avec PRR, il convient de faire preuve de prudence et les valeurs biologiques doivent être surveillées avant et après la prise de cidofovir.
Graupp, 2013, Experience of 11 years use of cidofovir in recurrent respiratory Papillomatosis 66	Partager l'expérience des auteurs dans le traitement de la PRR avec le cidofovir au cours des 11 dernières années.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	34 patients avec une PRR	Revue de dossier	NA	Dans cette étude, 25 des 34 patients traités sont en rémission complète, 6 patients en rémission partielle et 2 patients ont montré une mauvaise réponse au traitement, par conséquent, le traitement par le cidofovir a été arrêté. 21 patients ont reçu 1 cycle de cidofovir mensuel, 11 patients 2 cycles de thérapie et 1 patient 3. La dose cumulée moyenne d'un cycle était de 79,7 mg (15–277,5 mg), chez un patient. Un patient a développé une neutropénie temporaire et sans symptômes. Malgré l'approche rétrospective de cette étude avec des données manquantes, les résultats montrent des effets prometteurs à long terme de l'utilisation adjuvante du cidofovir. Pendant cette période aucun effet secondaire pertinent n'a été observé.

Mikolajczak, 2013, Allemagne, <i>The impact of cidofovir treatment on viral loads in adult recurrent respiratory papillomatosis</i> 67	Examiner la charge virale lors d'interventions répétitives, y compris le débulking chirurgical et l'injection de cidofovir.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	8 patients adultes PRR	NA	Mesure des charges d'ADN du HPV et score de Derkay modifié	Le HPV 6 a été détecté chez 6 des 8 patients (75%) et le HPV 11 chez 2 (25%) patients. Chez tous les patients, la charge virale et le score de Derkay modifié ont diminué de manière significative pendant le traitement. La charge virale du HPV peut être surveillée en utilisant la technique décrite ici. Le cidofovir en association avec un débulking chirurgical réduit la charge virale chez les patients atteints de PRR. Les rechutes des symptômes ne peuvent être évitées mais peuvent être retardées.
Zeitels, 2011, USA, <i>Local injection of bevacizumab (avastin) and angiolytic ktp laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study</i> 56	Déterminer s'il y avait un impact négatif sur la voix et s'il y avait des complications locales ou systémiques associées au bevacizumab	Enquête prospective ouverte Grade B Niveau 2	20 patients adultes atteints de PRR au niveau de la corde vocale bilatérale	Suivi péri-opératoire	La résolution de la maladie a été comparée entre les cordes vocales des sujets et des mesures objectives de la fonction vocale (acoustique, aérodynamique), ainsi que l'auto-évaluation de la fonction vocale par les patients (enquête sur la qualité de vie liée à la voix)	Les 20 patients ont terminé l'étude et il n'y a eu aucune complication locale ou systémique. Après 4 injections, 3 des 20 patients n'avaient aucune maladie discernable dans l'une ou l'autre des cordes vocales. Sur les 17 sujets restants, 16 traité par le bevacizumab présentaient une amélioration de la PRR au niveau vocal, malgré un début de maladie plus important. Un seul des 17 patients traité au bevacizumab présentait une détérioration vocale après 4 injections. De plus, 7 des 20 patients (35%) qui avait reçu 4 injections de bevacizumab n'ont pas eu besoin d'une procédure au laser, contre 15% des cordes vocales traitées avec le laser seul. Toutes les mesures de la fonction vocale ont montré des améliorations post-traitement statistiquement significatives, à l'exception de 3 patients, chez qui ces mesures sont tombées en dessous de la plage normale. Cette enquête prospective a fourni des preuves que les injections de bevacizumab amélioraient le traitement au laser KTP de la papillomatose glottique sans complications systémiques ou locales. Le couplage de l'agent antiangiogénèse bevacizumab avec la photoangiolyse laser KTP est conceptuellement synergique et scientifiquement prometteur car les mécanismes d'action sont complémentaires.

Tableau 11 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bois, 2019, France, <i>Papillomatose respiratoire récurrente Juvénile</i> 8	Faire l'état des lieux des connaissances sur la PRR juvénile	NON	NA	PRR juvénile	Les antiviraux et autres traitements	Le cidofovir est un analogue de la cytosine. Une fois incorporé à l'ADN viral, il inhibe l'ADN polymérase virale empêchant ainsi la réplication du virus. Son utilisation en injection intra-lésionnelle augmenterait l'intervalle entre 2 interventions et aboutirait dans certains cas à des rémissions cliniques complètes. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ont pour rôle de diminuer l'agression chronique liée à l'acidité gastrique responsable de métaplasies.

						Plusieurs séries courtes ou de cas isolés montrent une diminution du nombre de récurrence de PRR après introduction d'IPP.
Jackowska, 2018, Pologne <i>Outcomes of bevacizumab and cidofovir treatment in HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis – review of the literature</i> 68	Présenter les perspectives actuelles des nouvelles thérapies adjuvantes dans la croissance agressive du PRR.	Oui	Tous les types d'articles rédigés en anglais ont été inclus	PRR, traitement adjuvant, cidofovir et bevacizumab	Évaluation des différents traitements	Dans la littérature récente, plusieurs types de traitements tels que la chirurgie avec débulking mécanique ou les thérapies au laser et adjuvants sont mentionnés. Le traitement intralésionnel par le bevacizumab et le cidofovir peut augmenter l'intervalle entre les interventions chirurgicales et diminuer le nombre d'interventions par an. Il y a toujours une discussion en cours au sein de la Société européenne de laryngologie concernant l'équilibre entre l'efficacité et les effets secondaires du traitement adjuvant PRR, cependant, les résultats récents montrent des effets prometteurs à long terme.
Ivancic, 2018, USA, <i>Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis</i> 52	Fournir des perspectives sur la gestion actuelle et future de la PRR.	Non	NA	PRR	Thérapeutique	La chirurgie est la principale modalité de traitement de la PRR; cependant, environ 20% des patients atteints de PRR ont besoin d'un traitement adjuvant car la chirurgie seule ne peut pas éliminer la maladie. Chez les jeunes ayant des exigences vocales élevées, un traitement adjuvant peut être utilisé plus tôt. Les adjuvants actuels ont une gamme d'actions comprenant l'immunomodulation, la perturbation de la réplication du HPV, le contrôle de l'inflammation et la prévention de l'angiogenèse; pourtant, en raison de la nature incurable de la PRR, ces thérapies ne peuvent être considérées que comme adjuvantes à la chirurgie. De plus, certaines de ces thérapies n'ont été évaluées que dans de petits groupes ou études de cas et nécessitent des essais contrôlés randomisés plus puissants pour évaluer suffisamment leur efficacité dans la gestion de la PRR.
San Giorgi, 2016, Pays Bas, <i>The association between gastroesophageal reflux disease and recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review</i> 69	Évaluer l'incidence du RGO parmi les patients PRR et signaler si le RGO modifie l'évolution clinique ou les propriétés tissulaires de la PRR.	Oui	PubMed, Embase et Google Scholar, en suivant les méthodes des lignes directrices sur les éléments de rapport préférés pour la revue systématique et les méta-analyses (PRISMA).	Les articles contenant des données originales, publiés après le 1er janvier 1990, sur le PRR avec le DIRD comme déterminant étaient admissibles. Il n'y avait aucune restriction linguistique.	Incidence et impact du RGO chez les patients PRR	Le reflux gastro-œsophagien (RGO) a été identifié chez 25% à 100% des patients PRR. Il n'y a aucune preuve que le RGO ait aggravé l'évolution clinique de la PRR, déterminé par le nombre de chirurgies, les systèmes de notation de la gravité ou la dysplasie.
Fusconi, 2014, Italie, <i>Recurrent respiratory</i>	Souligner que la forme juvénile de la PRR est plus agressive que les autres formes,	Oui	Articles écrits en anglais de 1998 à nos jours sur l'utilisation du	PRR et cidofovir	Étiologie, épidémiologie, clinique présentation et	En complément du traitement impliquant une ablation chirurgicale, en particulier avec le laser à CO ₂ le cidofovir a une bonne action adjuvante dans la PRR. Ce médicament montre une efficacité élevée en augmentant le temps sans rechute et en diminuant le

<i>papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir</i> 70	démontrer que le cidofovir a une bonne action adjuvante bien qu'il ne modifie pas significativement la réponse finale à la maladie, montrer que les effets secondaires sont modestes et enfin, réfuter l'hypothèse que le cidofovir peut favoriser une évolution vers la dysplasie.		cidofovir comme traitement adjuvant dans la papillomatose laryngée traitée au laser CO ₂ ou à froid.		physiopathologie.	nombre de chirurgies nécessaires. Le cidofovir n'a aucun effet secondaire même après des doses cumulées élevées. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour définir les doses, la fréquence d'administration et la durée du traitement les plus adéquates.
Lieder, 2014, Royaume Uni, <i>Photodynamic therapy (PDT) for recurrent respiratory Papillomatosis</i> 58	Décrire le protocole nécessaire pour évaluer l'efficacité de la thérapie photodynamique dans la gestion de la PRR chez les enfants et les adultes.	NA	NA			La PRR, même si elle est bénigne, est une maladie potentiellement dévastatrice avec une morbidité importante, affectant les enfants et les adultes. Il n'y a pas de directives nationales ou internationales sur la gestion des PRR. Le pilier du traitement est la chirurgie, souvent associée à un traitement adjuvant tel que des agents antiviraux ou des interférons. Il a été rapporté que la TPD améliore la voix, les voies respiratoires et ralentit la récurrence des papillomes. Elle peut fournir une alternative thérapeutique intéressante. Actuellement, il n'y a pas d'examen systématique des données disponibles.

Bien que la prise en charge chirurgicale reste le traitement de base de la PRR, jusqu'à 20% des patients atteints de la maladie ont besoin d'une thérapie adjuvante. Les critères les plus largement adoptés pour commencer un traitement adjuvant sont :

- plus de quatre interventions chirurgicales par an ⁹,
- une repousse rapide du papillome avec obstruction des voies aériennes, ou
- une propagation distale multisite de la maladie ⁷.

5.1. Traitements médicaux actuels

Une prise en charge médicale est disponible en complément du traitement chirurgical de la PRR⁸. Plusieurs thérapies adjuvantes intralésionnelles ou systémiques ont été décrites dans le traitement de la PRR. **Le cidofovir et le bevacizumab sont les agents les plus fréquemment utilisés, bien que leur utilisation soit hors AMM ¹⁰ et nécessitent des demandes d'accès dérogatoire itératives** (autorisations d'accès compassionnel, AAC, anciennement autorisations temporaires d'utilisation, ATU)⁸.

Cidofovir en sous lésionnel/perfusion/aérosol

Le cidofovir est un analogue nucléotidique de la cytosine qui bloque la réplication des virus à ADN en inhibant l'ADN polymérase virale⁸. Le mécanisme d'action contre le HPV et la PRR n'est pas bien compris, mais il est postulé qu'il augmente la réaction du système immunitaire et / ou induit l'apoptose ¹⁰.

Efficacité

La *Food and Drug Administration* des États-Unis (FDA) a approuvé son utilisation uniquement pour le traitement intraveineux de la rétinite à cytomégalo virus chez les patients infectés par le VIH.

En 2012, la revue Cochrane⁷¹ a identifié un seul essai contrôlé randomisé de cidofovir intralésionnel pour la PRR qui n'a pas démontré d'avantages ; la posologie administrée dans cette étude était cependant nettement inférieure à celle généralement utilisée. Alors que la dose généralement utilisée est de 7,5 mg/ml, la posologie dans cette étude varie de 0,3 à 5 mg/ml chez l'enfant, et de 0,75 à 5 mg/ml chez l'adulte.

Suivant l'autorisation en accès compassionnel (AAC) de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la papillomatose laryngée et/ou respiratoire basse réfractaire au traitement chirurgical après avis collégial (type réunion de concertation pluridisciplinaire) est un critère d'octroi du cidofovir.

Ce médicament semble montrer son efficacité en augmentant l'intervalle de temps entre les interventions et donc en diminuant le nombre de chirurgies nécessaires.

Dans l'étude menée par Mikolajczak *et al.*, chez les 8 patients avec une PRR d'apparition adulte, traités par cidofovir, la charge virale et le score de Derkay modifié ont diminué de manière significative pendant le traitement⁶⁷. Cependant les auteurs

estiment que les rechutes des symptômes ne peuvent être évitées mais peuvent être retardées.

Une étude rétrospective multicentrique internationale menée par Tjon *et al.*, auprès de 635 patients atteints de PRR montre que le cidofovir en intralésionnel est l'un des piliers du traitement complémentaire contre la PRR⁶⁵ et n'entraîne pas de toxicité.

En dépit d'être une utilisation hors AMM, et indépendamment du manque d'essais cliniques contrôlés, randomisés et en aveugle chez les enfants atteints de PRR, le cidofovir est actuellement le médicament adjuvant le plus fréquemment utilisé. De nombreux rapports ont souligné l'intérêt de l'injection intralésionnelle de cidofovir dans le traitement de la PRR¹⁴

Tolérance

Le cidofovir est généralement bien toléré quand il est injecté en intralésionnel mais il est néphrotoxique lorsqu'il est injecté en intraveineux. Après l'utilisation du cidofovir en intralésionnel, une augmentation statistiquement significative du taux de créatinine a été observée, les valeurs restant dans les limites normales. Bien qu'une revue rétrospective n'ait trouvé aucune preuve clinique d'effets secondaires néphrotoxiques, neutropéniques ou oncogéniques après l'utilisation du cidofovir intralésionnel chez les patients avec PRR⁶⁵, des essais contrôlés prospectifs seraient nécessaires pour déterminer l'innocuité et l'impact clinique du cidofovir intralésionnel^{65,70}

Le cidofovir serait associé à un risque accru de transformation maligne, mais cela reste actuellement discuté^{8,72,73}. Il est contre-indiqué en cas de HPV à haut risque (HPV-HR) et de dysplasie de haut grade du fait du risque de transformation maligne.

Des critères stricts pour sa préparation à la pharmacie centrale et pour son utilisation ont été publiés tant pour la sécurité du patient que pour la sécurité des personnels soignants. Les patients, adultes et enfants, ou les parents, doivent donner leur consentement éclairé après information sur les avantages et effets secondaires possibles¹⁰. Ces effets incluent une baisse des défenses immunitaires et une majoration de la dysplasie¹⁰.

Les injections intralésionnelles de cidofovir sont toujours réalisées hors AMM, nécessitant des précautions supplémentaires (suivi strict, biopsies au moindre doute)^{63,68}. Elles doivent être faites après un premier examen anatomopathologique éliminant une dysplasie de haut grade, et une virologie sans HPV HR.

Bevacizumab

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant qui bloque l'angiogenèse en inhibant le facteur de croissance endothélial vasculaire humain A (VEGF-A). Le bévacizumab n'a aucun effet sur l'ADN viral et les mécanismes de l'apoptose, mais présente une action antiangiogénique directe qui affecte la croissance tumorale et est responsable de l'effet thérapeutique. Il entraîne la réduction de la taille

des lésions et l'amélioration de la perméabilité des voies respiratoires, sans éradiquer l'infection virale d'où le risque de récurrence après la suspension du traitement ⁶².

Efficacité

Le bévacizumab est une option thérapeutique adjuvante récente dans les cas de PRR les plus agressifs ou les formes pulmonaires.

Bien qu'il n'y ait pas d'essai clinique randomisé (ECR) à ce jour, les données publiées sont prometteuses et avec pas ou peu d'effets secondaires significatifs en sous lésionnel mais avec des effets systémiques lors des perfusions IV (céphalées, hémorragies, thromboses, retentissement sur la fonction ovarienne...) ¹⁰.

Administré par voie intraveineuse, il a démontré un bénéfice chez les patients atteints de PRR mal contrôlée par la chirurgie et d'autres adjuvants, et s'est révélé très prometteur chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire, entraînant une amélioration ou une stabilisation de la progression de la maladie.

Best *et al.*, ont montré, suite à l'étude d'une série de cas, que le bevacizumab par voie systémique semble être prometteur dans les PRR les plus résistantes et les plus agressives mais il nécessite d'être étudié dans des essais cliniques⁶⁰. L'étude de cas menée par Zur *et al.*, concernant l'utilisation de bevacizumab par voie intraveineuse va également dans ce sens ⁶¹.

Le bevacizumab peut également être administré en intra lésionnel.

Sidell *et al.*, montrent à partir d'une étude menée sur 9 patients de 3 à 21 ans que malgré une certaine variabilité de la réponse, le bevacizumab à forte dose (14,25 mg en moyenne, de 5 à 45 mg) en intra lésionnel semble donner des résultats prometteurs chez les enfants atteints de PRR. Les patients ont un score médian de Derkey de 11,5 (de 4 à 23) au moment du diagnostic et une amélioration médiane de 58% après le traitement ⁶⁴.

Tolérance

L'utilisation du bevacizumab est toujours à l'étude en 2022, et son utilisation dans la PRR hors AMM. Les patients qui souhaitent recevoir le traitement doivent fournir un consentement signé, les informant sur les aspects expérimentaux de la thérapie. Le traitement adjuvant par le bevacizumab est une modalité de traitement intéressante, mais il existe des données limitées concernant la posologie, l'efficacité et l'innocuité optimales du médicament. Les effets secondaires à courts termes semblent légers ¹⁰. La rareté des essais randomisés, des petits groupes d'étude et le manque de détails concernant les données de traitement chirurgical et médical entre les établissements sont des obstacles à la création de recommandations pour une utilisation de routine ⁶⁸.

Aucune recommandation consensuelle n'a été établie concernant les thérapies adjuvantes intralésionnelles ¹⁰.

Anti-PD-1

Une autre piste de recherche concerne les inhibiteurs d'une protéine de mort programmée (apoptose) exprimée à la surface des lymphocytes T : la protéine PD-1 (*Programmed cell Death protein 1*). L'association de cette molécule avec son ligand PDL-1, exprimé par les cellules tumorales, contribuerait à l'échappement au système immunitaire de l'hôte, et favorise ainsi la croissance du papillome. L'étude d'Ahn *et al.* montre une présence significative de ces deux molécules dans les papillomes et leur infiltration dans les cellules du système immunitaire³⁴.

Cibler la voie PD-1 représente donc une stratégie prometteuse pour le traitement de la PRR. Un essai de phase II non randomisé pour le traitement des adultes atteints de PRR trachéale, bronchique, pulmonaire ou laryngée sévère avec l'anticorps monoclonal anti-PD-1, le pembrolizumab (Keytruda®), est en cours d'examen par la FDA.⁷ Le détail de cet essai clinique peut être visualisé via le lien suivant :

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02632344?cond=Recurrent+Respiratory+Papillomatosis&draw=3&rank=17>

5.2. Traitements anciens

De nombreux médicaments ont été testés et abandonnés, du fait du manque de preuve d'efficacité suffisante :

- l'indole-3-carbinol (I3C),
- la supplémentation diététique en dérivés de légumes crucifères (choux, brocoli),
- l'interféron alpha,
- la ribavarine,
- l'acyclovir,
- le propranolol,
- la cimétidine,
- la protéine de choc thermique 65,
- le célécoxib et autres inhibiteurs de Cox-2,
- les rétinoïdes,
- les métabolites et analogues de la vitamine A.

L'indole-3-carbinol (I3C) est un supplément nutritionnel présent en fortes concentrations dans les légumes crucifères tels que les germes, le chou, le brocoli et le chou-fleur.

Il a été démontré qu'il diminue la croissance papillomateuse *in vitro* en modifiant le métabolisme des œstrogènes. Certains auteurs ont rapporté les résultats d'une étude prospective ouverte évaluant l'administration orale de I3C dans la PRR. Un total de 33 patients, dont 9 avec une forme juvénile, ont été traités par I3C, et 67% (22 sur 33) ont montré une réponse complète ou partielle au traitement lors du contrôle endoscopique. Cependant, les taux de réponse complète et partielle étaient plus faibles chez les patients avec une PRR juvénile (44%) que chez ceux avec une PRR adulte. L'I3C présente un avantage pour les enfants, car il est non invasif et administré par voie

orale. Cependant, aucune autre étude concernant cet agent pour le traitement de la PRR n'est à notre connaissance prévue ⁵⁷

L'interféron (IFN) a été l'un des premiers traitements adjuvants systémiques utilisés sur la PRR. Les interférons sont des protéines libérées par les leucocytes en réponse à divers stimuli, y compris une infection virale, destinées à faire augmenter la production d'anticorps et activer les cellules immunitaires.

L'efficacité clinique de l'IFN dans le traitement de la PRR est controversée. Un groupe d'auteurs cubains a rapporté que 117 des 160 (73,1%) patients traités avec IFN-alpha-2b comme adjuvant avaient une réponse complète ou partielle mesurée par le taux de récurrence ⁷⁴. Inversement, un autre groupe a montré que la réduction initiale du taux de croissance des papillomes au cours des six premiers mois après le traitement par IFN-alpha n'était pas durable et devenait insignifiante au cours du deuxième semestre après le traitement ⁷⁵.

L'IFN-alpha recombinant non modifié n'est plus sur le marché et a été remplacé par l'IFN-alpha-2a pégylé (peg-IFN-alpha-2a). Dans une étude, 11 patients atteints de PRR adulte ont été traités avec du peg-IFN-alpha-2a en association avec le facteur de croissance GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), aucun d'entre eux ne montrait de rechute à 12 mois de suivi.

Les effets secondaires de l'IFN comprennent des troubles neurologiques, des troubles psychiques, une thrombocytopénie, une leucopénie, une perte de cheveux et de la fièvre.

Malgré certains éléments positifs du traitement adjuvant par l'IFN, il est rarement utilisé en raison de l'émergence d'adjuvants intralésionnels, tels que le cidofovir et le bevacizumab, qui ont moins d'effets secondaires locaux et systémiques⁵².

La ribavirine est un analogue nucléotidique de la guanosine qui possède un large spectre d'activité antivirale contre les virus à ARN et à ADN. Elle joue un rôle défini dans le traitement de l'hépatite C et du virus respiratoire syncytial.

Bien que certains articles en aient décrit l'efficacité par voie orale ou inhalée chez des patients atteints de PRR, les preuves sont insuffisantes en raison du manque d'études contrôlées⁵⁷.

L'acyclovir est un inhibiteur spécifique des herpes virus avec une activité *in vitro* sur les virus herpès simplex (HSV) types 1 et 2, et varicelle-zona (VZV).

L'efficacité de l'acyclovir par voie orale ou intraveineuse pour la PRR a été rapportée dans certaines séries de cas.

Cependant, l'activité de l'acyclovir dépend de la thymidine kinase codée par le virus, et l'HPV n'a pas de thymidine kinase sensible à l'acyclovir. Par conséquent, l'efficacité de ce traitement chez les patients atteints de PRR est supposée dépendre de l'efficacité des co-infecteurs tels que le virus de l'herpès simplex, le cytomegalovirus et le virus d'Epstein-Barr. La co-infection chez les patients atteints de PRR juvénile étant rare, le mécanisme de l'acyclovir chez les patients atteints de PRR juvénile reste obscur.

Le propranolol est un bloqueur β non sélectif qui a été utilisé pour le traitement de l'hypertension et de la migraine.

Maturo *et al*⁷⁶ ont introduit le propranolol oral chez 3 patients gravement atteints de PRR juvénile comme traitement adjuvant avec une certaine efficacité pour 2 d'entre eux, objectivée par l'allongement du délai inter-interventions et une amélioration des symptômes cliniques.

Cependant, le propranolol n'a pas été évalué dans une étude contrôlée, et la qualité des preuves reste insuffisante pour en établir l'efficacité clinique⁵⁷.

La cimétidine est un antagoniste des récepteurs H2 (H2RA) utilisé dans le traitement des ulcères gastriques.

Dans l'hypothèse où le reflux gastro-oesophagien (RGO) compliqué est un facteur de risque de PRR plus sévère, Harcourt *et al.*, ont introduit la cimétidine à haute dose chez une patiente de 10 ans avec une PRR juvénile sévère. Il a été constaté une amélioration remarquable de son état clinique après le traitement. Cependant, il s'agissait d'un rapport de cas unique⁵⁷.

Il a été suggéré que le RGO puisse être associé à une PRR plus agressive⁶⁹. La prise en charge du RGO peut être envisagée chez les patients présentant une PRR et des signes de RGO¹⁰.

L'HspE7 est une protéine recombinante de fusion entre la « *heat shock protein* » 65 du *Mycobacterium bovis* et la protéine E7 du HPV-16.

Une étude de 27 patients proposait une injection SC / mois pendant 3 mois de 500 mg de HspE7 avec un suivi sur 5 ans. Une diminution prometteuse de la fréquence des interventions était décrite avec des réactions modérées au niveau du site d'injection⁵².

5.3. Suivi et surveillance

Il y a peu de recommandations au sujet de la prise en charge postopératoire de la PRR.

Des traitements de courte durée pour RGO sont parfois prescrits par les chirurgiens pour protéger le site opératoire du reflux ou de l'infection.

Le repos vocal est également recommandé par certains opérateurs dans la période postopératoire, bien que demander un repos vocal strict soit illusoire chez l'enfant. Aucune recommandation consensuelle n'a été définie concernant la prise en charge postopératoire¹⁰.

En fonction de l'évolutivité de la maladie, le schéma de prise en charge peut grossièrement se décliner de deux manières :

- Suivi clinique avec fibroscopie en consultation, avec décision d'une endoscopie sous AG quand les lésions repoussent. La dysphonie est un élément déterminant pour l'indication de répéter les gestes laryngoscopiques.

Autrement dit, le but n'est pas d'éradiquer la totalité des lésions visibles mais de traiter les lésions responsables de la dysphonie.

L'espacement entre deux consultations est à adapter en fonction de la rapidité des récurrences de la maladie et de la dysphonie, mais s'échelonne en général entre une consultation par mois et une par an (ex : 1-1-1-3-3 la première année puis si stable 3-3-6, etc.). Ce suivi en consultation est applicable aussi si le patient reçoit un traitement médical en parallèle (ex : bevacizumab). Il s'accompagne d'un suivi en orthophonie et/ou phoniatre.

- Programmation directe d'une autre endoscopie pour désobstruction avec éventuellement un traitement local adjuvant ainsi qu'un suivi par un orthophoniste et/ou un phoniatre. La consultation d'anesthésie pourra, selon les cas de figure, être délocalisée, faite à distance, la veille, ou sur site de manière traditionnelle.

Le patient aura si besoin un suivi pneumologique, et dans tous les cas au moins un scanner thoracique tous les quatre à cinq ans.

Dans le cadre de la prise en charge, du suivi et de la surveillance de la PRR, il est impératif que les patients ainsi que les parents de patients mineurs soient informés de façon simple et claire des points suivants :

- La physiopathologie de la maladie
- L'infection à un ou plusieurs HPV au cours de la vie est extrêmement fréquente (>70% de la population), mais pour une raison encore inconnue aujourd'hui, seules peu de personnes sont atteintes de PRR.
- Les parents ne sont pas responsables de la survenue d'une PRR juvénile. Un suivi psychologique peut être mis en place pour lutter contre un sentiment de culpabilité chez les parents.
- La maladie est imprévisible et peut être très hétérogène d'un malade à l'autre avec une grande variation dans l'évolution clinique.
- Aucune contamination interhumaine de la PRR n'a été documentée à ce jour (fratrie, parents, milieu scolaire etc.) Chez les adultes, le risque de contamination par voie sexuelle oro-génitale a été l'objet de constatations contradictoires. Le sujet doit être abordé, avec tact et prudence.
- Le suivi est long et nécessite une prise en charge multidisciplinaire.
- Actuellement, un certain nombre d'études sont en cours concernant cette pathologie et de nouveaux traitements pourront être envisagés dans le futur.
- Un suivi psychologique peut être indiqué pour le patient et ses proches.
- Les différentes aides et accompagnements possibles du patient (adulte et enfant) et de sa famille sont renseignés sur la fiche ORPHANET de la PRR disponible sur le lien suivant :

https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/PapillomatoseRespiratoireRecurrente_FR_fr_HAN_ORPHA60032.pdf.

Elle fournit des informations précises sur la maladie, le handicap au cours de la maladie et sur la vie quotidienne. Elle liste de façon détaillée les aides disponibles en fonction de l'atteinte du patient (ALD, ETP, carte urgence, MDPH, ...).

La quasi-totalité des élèves suivent une scolarité en milieu ordinaire, néanmoins une prise en charge doit être proposée en fonction des besoins spécifiques de chaque élève avec des aménagements, des adaptations et des aides ciblées (<https://www.tousalecole.fr/content/papillomatose-respiratoire-r%C3%A9currente>).

6. Modalités de suivi : radiologique, anatomopathologique de l'enfant et de l'adulte

Tableau 12 Études cliniques

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mitsumoto, 2018, Brésil, <i>Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement and carcinomatous transformation</i> ¹²	Décrire un cas de PRR avec une invasion pulmonaire, la transformation maligne et l'agressivité du HPV 11 sur la base d'une revue de la littérature.	Étude de cas Grade D Niveau 4	Une femme de 39 ans avec une PRR juvénile	Autopsie	/	L'agressivité de la PRR juvénile est liée à trois facteurs de risque importants: (i) l'âge au moment du diagnostic; (ii) HPV 11; et (iii) plusieurs résections. La PRR juvénile peut être mortelle en raison d'une obstruction aiguë des voies respiratoires due à une propagation pulmonaire ou à une dégénérescence maligne des lésions papillomateuses.
Jackowska, 2019, Pologne, <i>Voice improvement in patients with recurrent respiratory papillomatosis after combined treatment with cidofovir and CO₂ laser surgery</i> ⁷⁷	Comparer la qualité vocale avant et après le traitement au cidofovir et au laser CO ₂ aux moyens de paramètres vocaux objectifs et obtenir des preuves concernant les résultats vocaux.	Étude de cohorte Grade D Niveau 4	42 patients PRR	Évaluation avant et après traitement	Évaluation subjective de la voix (GRBAS) ; vidéotroboscopia ; analyse du tonus laryngé acoustique ; analyse spectrographique et l'indice de handicap vocal (IHV)	L'échelle GRBAS a révélé au cours d'une conversation spontanée de meilleurs résultats de phonation après le traitement au cidofovir chez les 42 patients. Aucune cicatrice n'a été observée dans le groupe présenté. Dans l'analyse du tonus laryngé acoustique avant la chirurgie, les paramètres définissant l'amplitude et la fréquence du ton laryngé étaient significativement élevés par rapport à l'état après la chirurgie. Des changements encore plus prononcés ont été observés dans l'analyse spectrographique. Chez tous les patients analysés, il y avait une réduction significative des scores IHV montrant une amélioration de l'auto-évaluation vocale. Une amélioration satisfaisante de la qualité de la voix a été observée chez tous les patients PRR traités au cidofovir et au laser CO ₂ .
Karatayli-Ozgursoy, 2016, USA, <i>Risk factors for dysplasia in recurrent</i>	Évaluer la prévalence de la dysplasie et du carcinome-ex-papillome en cas de PRR adulte ou juvénile et identifier	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	159 patients PRR : 96 PRR adultes 63 PRR juvénile	Examen des dossiers cliniques	Les données démographiques des patients, les données pathologiques et les antécédents de traitement, y compris l'utilisation du cidofovir comme traitement	Dans cette étude, 139 (87%) patients avaient seulement un papillome bénin comme diagnostic pathologique. Dans la cohorte PRR adulte, 10 patients (10%) ont été diagnostiqués avec dysplasie ou carcinome <i>in situ</i> en plus du papillome, et 5 patients (5%) ont eu une transformation maligne en carcinome invasif-ex-papillome. L'âge d'apparition de la maladie était significativement plus élevé

<i>respiratory papillomatosis in an adult and pediatric population</i> 78	les facteurs de risque des patients pour cette transformation dysplasique.				d'appoint du papillome, ont été extraites des dossiers médicaux électroniques.	chez les personnes atteintes de dysplasie ou de carcinome que chez celles sans dysplasie ou carcinome (56 vs 45 ans; $p = 0,0005$). Sur les 63 patients PRR juvénile, il n'y a eu aucun cas de dysplasie mais 3 (5%) cas de carcinome invasif-ex-papillome, tous impliquant une maladie pulmonaire. Les patients PRR juvénile atteints de carcinome-ex-papillome avaient un début de maladie moyen plus jeune (2 vs. 6 ans; $P = 0,009$) et un taux d'atteinte trachéale plus élevé que ceux sans carcinome. Le sexe, les antécédents de tabagisme, le nombre d'opérations ou l'utilisation de cidofovir n'ont montré aucune association avec le développement d'une dysplasie ou d'un carcinome-ex-papillomatose dans la population PRR adulte ou PRR juvénile. L'âge d'apparition de la maladie est le prédicteur le plus fort de la transformation dysplasique dans la population adulte et pédiatrique. Le carcinome-ex-papillomatose était uniformément associé à une maladie pulmonaire dans la population PRR juvénile dans cette série. Aucun autre facteur démographique ou comportemental, y compris un traitement d'appoint au cidofovir, n'était statistiquement associé à une dysplasie ou à un carcinome-ex-papillome.
Dippold, 2015, Allemagne, <i>Narrow band imaging: a tool for endoscopic examination of patients with laryngeal papillomatosis</i> 79	Évaluer si l'imagerie à bande étroite facilite la détection de la papillomatose laryngée dans le cadre des soins de suivi réguliers des patients atteints de PRR.	Étude de cohorte Grade C Niveau 3	11 patients dont 10 avec une PRR et 1 avec un diagnostic primaire de papillomatose	Étude clinique	Examen avec une lumière blanche normale et une endoscopie l'imagerie à bande étroite. Les résultats ont été comparés aux résultats histopathologiques de la microlaryngoscopie.	La détection de la papillomatose et le nombre correct de lésions identifiées étaient plus précis avec l'imagerie à bande étroite qu'avec l'endoscopie à la lumière blanche normale. Il y avait une probabilité significativement plus élevée de détecter des papillomes laryngés avec l'imagerie à bande étroite. Elle permet une détection plus précise de la papillomatose laryngée que l'endoscopie en lumière blanche.
Knepper, 2015, USA, <i>Malignant degeneration of pulmonary juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis</i> 80	Sensibiliser au potentiel de transformation maligne chez les enfants PRR, ainsi que familiariser les radiologues pédiatriques avec les caractéristiques d'imagerie des maladies pulmonaires malignes dans la PRR juvénile	Étude de cas Grade D Niveau 4	1 patiente de 17 ans avec une PRR avec transformation maligne	Suivi clinique	NA	Lorsque des facteurs de risque sont présents, l'imagerie doit être envisagée pour établir la présence ou l'absence de maladie pulmonaire. Dans la sous-population avec atteinte pulmonaire, une imagerie de surveillance pourrait être effectuée périodiquement pour détecter les signes de malignité. En tant que tel, le radiologue pédiatrique doit être conscient du potentiel de transformation maligne chez les patients atteints de PRR juvénile et se familiariser avec les résultats d'imagerie des maladies bénignes et malignes. Une masse solide ou nécrotique augmentant ou augmentant de façon hétérogène, en particulier lorsqu'elle est associée à une atelectasie post-obstructive, une adénopathie ou une invasion de structures adjacentes devrait susciter des inquiétudes pour la transformation maligne de PRR juvénile.

						Un examen supplémentaire, y compris un PET scan et / ou un échantillonnage des tissus peut être justifié en présence de caractéristiques d'imagerie suspectes. Les familles doivent être informées du risque accru de cancer en cas de maladie pulmonaire et le patient doit être suivi de près avec une surveillance clinique et éventuellement par imagerie, idéalement par une équipe multidisciplinaire.
Can, 2015, USA, <i>Natural history and malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis: human papillomavirus (hpv), dysplasia and an autopsy review</i> 81	Présenter l'histoire naturelle de la PRR chez deux enfants.	Étude de cas Grade D Niveau 4	2 enfants avec une atteinte pulmonaire avec un carcinome épidermoïde kératinisant invasif du poumon à l'autopsie	Les dossiers cliniques, les autopsies des matériaux et des tissus des excisions chirurgicales précédentes ont été examinés dans les deux cas.	Certains échantillons chirurgicaux et d'autopsie ont été examinés en utilisant l'immunohistochimie p16 et l'hybridation <i>in situ</i> pour le HPV à faible et à haut risque	Le HPV à faible risque était présent dans les papillomes et le carcinome à l'autopsie dans les deux cas. Les examens d'autopsie dans ces deux cas mettent en évidence les complications pulmonaires graves, quoique rares, de cette maladie. En conjonction avec des autopsies précédemment signalées, une maladie pulmonaire destructrice peut être une cause de décès aussi fréquente qu'une tumeur maligne disséminée.
Dauids, 2014, USA, <i>laryngeal papillomatosis associated dysplasia in the adult population: an update on prevalence and HPV subtyping</i> 82	Déterminer la prévalence de la dysplasie laryngée et des sous-types de HPV chez les patients adultes souffrant de PRR dans un établissement de soins tertiaires.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	85 patients adultes avec une PRR	Étude de dossier	Tous les échantillons de pathologie disponibles ont été examinés par un pathologiste spécialisé dans la tête et le cou pour confirmer / réfuter le diagnostic de dysplasie laryngée et évaluer le niveau de dysplasie. L'accord inter-évaluateurs a été comparé à l'aide de méthodes de croisement. Les échantillons identifiés comme positifs pour la dysplasie ont subi des tests supplémentaires par hybridation <i>in situ</i> pour les génotypes de HPV à faible risque (6/11) ou à haut risque (16/18).	Sur les 85 sujets identifiés comme ayant une papillomatose laryngée, 24 (28%) ont présenté une dysplasie laryngée. Il y avait un bon accord inter-évaluateurs sur la présence de dysplasie; cependant, il n'y avait qu'un accord limité sur le degré de dysplasie. Parmi les échantillons testés pour le sous-type de HPV, la majorité des patients (62%) étaient positifs pour le HPV 6/11, y compris tous les patients atteints de dysplasie de haut grade. Trois (12%) échantillons de dysplasie étaient négatifs pour les génotypes de HPV à haut et à faible risque. Une prévalence de 28% de dysplasie a été retrouvée dans cette étude, la majorité des patients étant positifs pour les types de HPV à faible risque indiquant que les -types de HPV à haut risque ne prédisposent pas les patients atteints de papillome laryngé à la dysplasie.

Loizou, 2014, Suède, <i>Voice and quality of life in patients with recurrent respiratory papillomatosis in a northern Sweden cohort</i> 83	Mesurer la qualité de la voix et de la vie à l'aide de questionnaires évalués et validés dans une population PRR du nord de la Suède.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	27 patients atteints de PRR (âge 21–71 ans, médiane 47 ans)	Enquête	Évalués 3 mois après l'opération (traitement au laser CO₂) en utilisant l'indice de handicap vocal (IHV) et les questionnaires SF-36 pour évaluer l'impact sur la vie et voix dans une population PRR.	Les patients qui ont subi plus d'une opération par an étaient plus jeunes ($p = 0,028$) que ceux traités moins fréquemment. Le score IHV total moyen chez les patients atteints de PRR était de 39,3, indiquant une altération statistiquement significative de la qualité de la voix ($p < 0,001$) par rapport aux sujets normaux. Un dysfonctionnement de la voix a été observé chez 21 patients (78%). Des valeurs significativement inférieures à la population normale en ce qui concerne la qualité de vie des patients atteints de PRR ont été obtenues dans le domaine du fonctionnement social ($p = 0,029$). Les patients avec des séances de traitement chirurgicaux fréquents et les patients avec les types de HPV à haut risque ont obtenu un score significativement plus bas dans plusieurs domaines de l'évaluation de la qualité de vie par rapport aux sujets normaux. Les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du nombre limité de sujets.
Lin, 2010, USA, <i>Malignant transformation of a highly aggressive human papillomavirus type 11–associated recurrent respiratory papillomatosis</i> 84	Présenter un cas rare de carcinome épidermoïde résultant d'une PRR étendue impliquant les voies respiratoires supérieures et inférieures et l'os temporal.	Étude de cas Grade D Niveau 4	1 femme de 24 ans ayant des antécédents de papillomavirus humain (HPV) de type 11 depuis l'enfance	Description du cas et revue de la littérature	NA	Le patient a subi une résection composite des tissus impliqués, y compris le cuir chevelu l'os temporal latéral, avec reconstruction à l'aide d'un lambeau libre de latissimus dorsi. L'analyse pathologique finale a révélé un SCC infiltrant bien différencié étendu résultant du papillome. Une revue de la littérature sur la PRR agressive suggère que la transformation maligne de la PRR juvénile se produit exclusivement dans les cas positifs pour HPV 11. Les auteurs rapportent un cas inhabituel de carcinome épidermoïde provenant d'une PRR extensive impliquant les voies respiratoires, l'os temporal et le cuir chevelu et décrivent la prise en charge médicale et chirurgicale. Bien que l'incidence de la transformation de la PRR juvénile en carcinome épidermoïde soit très faible, la présence du HPV 11 comme facteur de risque de transformation maligne devient évidente.

Sajan, 2010, USA, <i>Prevalence of dysplasia in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis</i> 85	Quantifier la prévalence de la dysplasie et évaluer l'impact de l'utilisation du cidofovir dans des échantillons de biopsie du papillome respiratoire récurrents provenant d'une population pédiatrique.	Examen rétrospectif des dossiers médicaux Grade D Niveau 4	21 patients ayant des antécédents d'opération traités pour une PRR.	Revue de dossier et tests histopathologiques	La présence ou l'absence de dysplasie identifiée dans un échantillon de papillome et les caractéristiques des patients, telles que l'âge de la présentation initiale, le nombre d'opérations, l'exposition au tabac, le traitement du reflux et l'utilisation du cidofovir, ont été quantifiées.	Le traitement de la PRR a été identifié chez 21 patients. L'âge au diagnostic initial variait de 8 mois à 14 ans. Un total de 123 échantillons de PRR chez 20 patients a été identifiés. Une dysplasie a été observée dans moins de 1% des échantillons (1/123), ce qui représente 5% du total des patients. 7 patients (35%) ont reçu un traitement au cidofovir et aucun n'a développé de dysplasie. Ces données démontrent un manque de corrélation entre le traitement au cidofovir et la dysplasie, la valeur p étant non significative (test exact de Fisher, $p = 0,4$). La dysplasie est un événement rare dans la PRR juvénile, et il ne semble pas y avoir d'association entre l'utilisation du cidofovir et des changements dysplasiques.
---	---	---	--	---	---	--

L'échelle d'évaluation la plus courante pour la PRR, le score de Derkay, doit être utilisée pour évaluer la gravité et documenter l'emplacement et la taille des lésions individuelles afin de faciliter l'évaluation et la surveillance endoscopiques ¹⁰.

Il n'y a aucune recommandation consensuelle concernant la surveillance de la PRR¹⁰.

L'étude menée par Dippold *et al.*, semble montrer une probabilité plus forte de dépister les papillomatoses récidivantes à l'aide de l'imagerie à bande étroite que lors de l'examen à la lumière blanche ⁷⁹.

6.1. Marqueurs histologiques de la papillomatose

Histologiquement, les papillomes sont des formations exophytiques, papillomateuses revêtues par un épithélium malpighien non kératinisant. Il a été noté que la différenciation cellulaire peut-être anormale, avec une expression et une production de kératine altérées. Lorsque les lésions s'étendent à l'arbre trachéobronchique, l'épithélium peut être malpighien ou respiratoire (cylindrique cilié) ⁹.

Les lésions pulmonaires ont une morphologie différente, apparaissant comme des foyers d'épithélium malpighien d'architecture plus alvéolaire. Les zones de nécrose et de dégénérescence se trouvent généralement dans la partie centrale d'une lésion pulmonaire. Les lymphocytes et les macrophages sont également observés dans le contenu alvéolaire. Ces lésions se développent, fusionnent et détruisent le parenchyme pulmonaire, formant des cavités. Bien que les papillomes soient histologiquement bénins, des modifications de type dysplasie ou une transformation maligne en carcinome épidermoïde *in situ* et/ou infiltrant peuvent survenir ⁹.

Dysplasie, marqueur histologique de sévérité de la PRR lorsqu'elle est de haut grade

Quelle que soit la localisation, l'infection tissulaire chronique par des HPV est connue pour son association avec un risque de prolifération épithéliale, associée à des lésions de dysplasie, voire à une transformation néoplasique. La transformation dysplasique, puis tumorale du col utérin en est l'exemple le plus connu. Les génotypes HPV-16 et HPV-18 sont les principaux génotypes à haut risque de transformation maligne, et les HPV-6 et HPV-11 sont des génotypes de HPV à faible risque.

Comme nous l'avons précédemment souligné, la plupart des cas des papillomes laryngés sont liés à une infection par les génotypes 6 et 11, considérés comme à faible risque de malignité⁸⁵. Il existe d'authentiques papillomatoses à HPV-16 avec des transformations carcinomateuses.

Karatayli-Ozgursoy *et al.*, ont cherché à évaluer la prévalence de la dysplasie et du carcinome dans la PRR adulte et juvénile, et à identifier les facteurs de risque de cette transformation dysplasique. Le taux de dysplasie en cas de PRR adulte peut atteindre 55% selon la littérature et dans l'étude précédemment citée il atteint 10%⁷⁸. Les auteurs montrent également que l'âge d'apparition de la maladie est un facteur de risque important de dysplasie chez l'adulte. L'âge lors de l'apparition de la PRR est plus élevé (56 ans) chez les adultes avec une dysplasie ou un carcinome que chez les adultes sans dysplasie (45 ans)., Pour les PRR apparues dans l'enfance, il n'a pas été noté de dysplasie⁷⁸. L'étude menée par Davids *et al.*, sur 85 adultes souffrant de PRR, a montré que 28% des patients présentaient une dysplasie⁸². Cette même tendance est rapportée par l'étude de Blumin *et al.*, sans que cela soit significatif (56 vs 48 ans; $p < 0,09$), alors que les âges de présentation sont presque identiques dans les deux études ⁸⁶.

Selon Can *et al.*, compte tenu de la longue histoire naturelle de la maladie, le rôle de la dysplasie dans la prédiction des récidives des voies supérieures, inférieures, et de la transformation maligne, est difficile à évaluer ⁸¹.

6.2. Évolution maligne

L'histoire naturelle de la PRR juvénile est imprévisible : les papillomes peuvent régresser après 1 ou 2 interventions chirurgicales, se chroniciser, régresser après plusieurs années de traitement, régresser puis réapparaître plusieurs années après ou évoluer en maladie létale⁸. La PRR juvénile peut être mortelle à cause d'une obstruction aiguë des voies respiratoires, d'une propagation pulmonaire avec une destruction progressive du parenchyme pulmonaire, ou une dégénérescence maligne des lésions papillomateuses ¹².

Si le taux de dysplasie atteint jusqu'à 50 % des cas de PRR dans la littérature, une transformation maligne n'arriverait que dans 5 % des cas. Le risque de transformation semble augmenter avec la durée d'évolution de la maladie ⁸.

Selon Knepper *et al.*, ⁸⁰ lorsque des facteurs de risque sont présents, l'imagerie doit être envisagée pour établir la présence ou l'absence de maladie pulmonaire. Ainsi, les patients présentant une atteinte pulmonaire en cas de PRR juvénile sont davantage prédisposés au développement d'une maladie maligne que ceux présentant une atteinte isolée des voies aériennes supérieures.

Une méta-analyse de 1 666 patients diagnostiqués à moins de 20 ans a révélé que le taux d'atteinte pulmonaire du PRR juvénile était de 3,3%, alors que la transformation maligne se produit chez moins de 1% de tous les patients atteints de PRR (voies aériennes supérieure et inférieure incluses), Cette même étude a rapporté que 16% des patients présentant une atteinte pulmonaire (9 sur 55 patients) ont développé un cancer, principalement un carcinome épidermoïde. Ces résultats suggèrent que les patients avec une atteinte pulmonaire de PRR sont plus sensibles au développement

d'une maladie maligne que ceux présentant une atteinte isolée des voies aériennes supérieures ⁸⁰.

Dans la sous-population avec atteinte pulmonaire, une imagerie de surveillance pourrait être effectuée périodiquement pour surveiller les signes de malignité. En tant que tel, le radiologue pédiatrique doit être conscient du potentiel de transformation maligne chez les patients atteints de PRR juvénile et se familiariser avec les résultats d'imagerie des maladies bénignes et malignes. Une masse solide ou nécrotique augmentant de façon hétérogène, en particulier lorsqu'elle est associée à une atélectasie post-obstructive, une adénopathie ou une invasion de structures adjacentes, devrait susciter des inquiétudes quant à la transformation maligne d'une PRR juvénile. En présence de lésions de caractéristiques suspectes, la réalisation d'un TEP scan et / ou d'une biopsie est nécessaire. Les familles doivent être informées du risque accru de cancer en cas de maladie pulmonaire et le patient doit être suivi de près avec une surveillance clinique et par imagerie, obligatoirement par une équipe multidisciplinaire ⁸⁰.

6.3. Évaluation de la voix

De nombreux patients atteints de PRR ont une voix de qualité fluctuante, allant d'une raucité plus ou moins marquée à une voix très aiguë (particulièrement gênante chez un garçon), d'un enrouement et d'une respiration difficile, à presque l'aphonie. Une évaluation formelle de la voix peut aider à la gestion de la dysphonie chez ces patients, qui peut avoir d'importants retentissements dans la vie scolaire, professionnelle et sociale du patient.

La chirurgie répétée peut également affecter la structure des cordes vocales, provoquant des cicatrices, une fermeture incomplète des cordes vocales et une mauvaise onde muqueuse, ce qui peut au final réduire la qualité vocale ⁷⁷.

Différents outils peuvent être utilisés pour évaluer la voix ⁷⁷:

- l'évaluation subjective de la voix (GRBAS) ;
- la vidéostroboscopie
- l'analyse du tonus laryngé acoustique ;
- l'analyse spectrographique
- l'indice de handicap vocal (IHV).

L'évaluation de la voix et de la qualité de vie, menée par Loizou *et al.*, sur 27 patients adultes et en utilisant l'IHV a montré que le score moyen était de 39,3, indiquant une altération statistiquement significative de la qualité de la voix ($p < 0,001$) par rapport aux sujets normaux. Des valeurs significativement inférieures de score de qualité de vie ont été également obtenues ($p = 0,029$).⁸³

L'orthophonie peut parfois être utile pour réhabiliter la voix de patients présentant des séquelles fibreuses de multiples interventions laryngées, mais elle n'a aucun effet sur l'histoire naturelle de la maladie ⁸.

Les membres du groupe international d'oto-rhino-laryngologie pédiatrique recommandent que la rééducation vocale soit réalisée par un(e) orthophoniste spécialisé(e) dans les troubles du langage parlé ¹⁰.

7. Accompagnement dans la vie quotidienne

Chez l'enfant, la maladie peut perturber la scolarité.

Les troubles de la voix peuvent l'empêcher de participer en classe ou susciter des moqueries, induire l'isolement de l'enfant parce qu'il est inaudible ou au contraire parce que sa voix est si particulière qu'elle peut perturber la classe.

L'essoufflement et la fatigue peuvent exclure l'enfant de certains cours, notamment d'éducation physique et sportive, et le gêner lors de ses déplacements dans l'établissement scolaire.

D'autres éléments comme la toux chronique, les absences répétées ou prolongées pour le suivi médical ou en cas d'intervention chirurgicale, et la prise en charge spécifique en cas de trachéotomie peuvent également perturber la vie quotidienne des patients.

La quasi-totalité des élèves suivent une scolarité en milieu ordinaire, néanmoins une prise en charge doit être proposée en fonction des besoins spécifiques de chaque élève avec des aménagements, des adaptations et des aides ciblées

(<https://www.tousalecole.fr/content/papillomatose-respiratoire-r%C3%A9currente>).

Chez l'adulte, il peut être nécessaire de choisir une orientation professionnelle tenant compte de la voix particulière « cassée », « chuchotée » et fatigable. La maladie peut perturber l'activité professionnelle, surtout pour les métiers en relation avec un public ou lorsque la voix est l'outil de travail. Une réorientation professionnelle peut s'imposer si des aménagements de l'activité professionnelle (temps partiel, télétravail, adaptation des conditions de travail) ne peuvent être mis en place.

Le salarié peut demander une reconnaissance de la qualité de travailleur handicapé (RQTH) auprès de la MDPH, ce qui pourra l'aider dans sa reconversion professionnelle. Des dispositifs spécifiques et des aides sont disponibles pour faciliter l'inclusion professionnelle et le maintien dans l'emploi en milieu ordinaire.

Les absences du parent pour s'occuper de l'enfant malade peuvent, elles aussi, nécessiter des aménagements de l'activité professionnelle (temps partiel, télétravail, adaptation des conditions de travail, etc.) voire parfois l'obligation d'abandonner son emploi.

La reconnaissance du handicap de l'enfant par la MDPH peut aider ce parent à obtenir l'allocation d'aide journalière de présence parentale (AJPP) auprès de la CAF.

Pour l'une ou l'autre de ces situations, voir la fiche Orphanet Handicap pour la PRR (https://www.orpha.net/data/patho/Han/Int/fr/PapillomatoseRespiratoireRecurrente_FR_fr_HAN_ORPHA60032.pdf).

8. Vaccination préventive et thérapeutique : où en est-on ?

Tableau 13 Études cliniques

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yiu, 2018, USA <i>Implementation of routine HPV vaccination in the management of recurrent respiratory papillomatosis,</i> 87	Étudier le taux de couverture vaccinale et les résultats cliniques après la mise en œuvre d'une initiative visant à fournir le vaccin contre le papillomavirus humain à tous les patients atteints de PRR	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	42 adultes avec une PRR dont 14 vaccinés	campagne de vaccination ciblée sur les patients atteints de PRR	Taux de vaccination, nombre d'interventions par an et intervalles entre les chirurgies, avant et après la campagne de vaccination.	Le taux de vaccination pré-initiative de tous les patients atteints de PRR était de 9,7%; il est passé à 43,8% après la campagne de vaccination ($p = 0,004$; OR : 7,26). Parmi les patients vaccinés, le nombre moyen de chirurgies par an est passé de 2,7 à 0,81 ($p=0,014$) et l'intervalle entre les interventions de 3,5 mois à 12,8 mois ($p=0,0021$) entre les deux périodes. Après la vaccination, 5 patients n'ont pas eu de récurrence de papillomatose pendant plus de 12 mois.
Hirai, 2018, Japon, <i>Gardasil vaccination for recurrent laryngeal papillomatosis in adult men second report: negative conversion of hpv in laryngeal secretions,</i> 88	Etude de l'efficacité d'une vaccination par Gardasil® sur la récurrence de la PRR et sur la présence d'ADN de papillomavirus dans les sécrétions laryngées	Étude de cas Grade D Niveau 4	11 patients avec une PRR (âge : 32-65 ans)	Vaccination par Gardasil® selon un schéma à 3 doses	Taux de positivité du test HPV (ADN) dans les sécrétions laryngées avant la vaccination et un an après la vaccination Taux d'anticorps anti-HPV	Avant la vaccination, tous les patients avaient un test HPV (ADN) positif (dix pour HPV6 et un pour HPV11). Au moins un an après la vaccination, trois patients étaient positifs, soit un taux de négativation du test de 72,7%. Des papillomes laryngés étaient persistants chez 5 patients (45,5%). Le titre sérique des anticorps anti-HPV ne différait pas significativement en fonction du résultat du test HPV (ADN) et de la présence de tumeurs résiduelles.

Mauz, 2018, Allemagne, <i>HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis - a 22-year retrospective clinical analysis</i> 89	Etude de l'efficacité d'une vaccination par Gardasil ® sur la récurrence de la PRR chez des patients traités entre 1990 et 2012 (suivi de 22 ans)	Étude rétrospective de cohorte Grade D Niveau 4	24 patients avec une PRR (formes juvéniles et adultes) tous traités par chirurgie et traitement intralésionnel par Cidofovir	Proposition d'une vaccination par Gardasil ® selon un schéma à 3 doses	Taux et délai de récurrence après vaccination par Gardasil ® en comparaison avec le groupe non vacciné	Seuls 2 des 13 (15,4%) patients vaccinés ont développé une récurrence de la maladie après un délai moyen de 54,9 mois (ET: 9,5 mois). Tous les patients non vaccinés (11; 100%) ont rechuté après un délai moyen de 12,3 mois (ET: 9,72 mois).
Novakovic, 2018, Australie, <i>A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national hpv vaccination program</i> 90	Etude de l'évolution de l'incidence des PRR juvéniles entre 2012 et 2016, après introduction de la vaccination généralisée par Gardasil ® des femmes de 12 à 26 ans (entre 2007 et 2009).	Etude prospective de surveillance des maladies rares de l'enfant (rapports mensuels) Grade C Niveau 3	15 nouveaux cas de PRR juvénile entre 2012 et 2016	Surveillance épidémiologique	Caractéristiques patients, histoire vaccinale, incidence annuelle,	Le taux d'incidence annuel moyen de PRR juvénile était de 0,07 pour 100 000. Le plus grand nombre de cas a été signalé la première année, avec une fréquence annuelle décroissante par la suite. Le taux est passé de 0,16 pour 100 000 en 2012 à 0,02 pour 100 000 en 2016 ($p = 0,034$). Parmi les 15 cas de PRR juvéniles rapportés, aucune des mères n'avait été vaccinée avant la grossesse, 20% d'entre elles avaient des antécédents de verrues génitales. 13/15 sont nés par voie basse. Les cas génotypés étaient le HPV 6 ($n = 4$) et le HPV 11 ($n = 3$).
Matsuzaki, 2019, Japon, <i>Multi-year effect of human papillomavirus vaccination on recurrent respiratory papillomatosis</i> 91	Examiner si la vaccination contre le HPV en combinaison avec une résection chirurgicale pourrait supprimer la récurrence pendant une période prolongée chez les patients atteints de PRR sans autre traitement	Série de cas prospective Grade D Niveau 4	16 adultes avec une PRR suivi pendant 12 à 69 mois	Vaccination par Gardasil ® selon un schéma à 3 doses	Score de gravité de la maladie, Taux de positivité du test HPV (ADN) dans les sécrétions laryngées (un an après la vaccination), Taux de récurrence et de chirurgie après vaccination par Gardasil ® (comparaison avant/après)	Le score de gravité de la maladie laryngée a diminué de manière significative après vaccination ($p = 0,00045$). Le taux d'incidence des tumeurs a diminué d'environ 20% au cours de la période de 12 à 47 mois après la vaccination. La négativation du test HPV (chez 75% des sujets) était associée à une baisse des récurrences. La vaccination contre l'HPV a prévenu la récurrence associée à la chirurgie chez 80% des patients sur une durée de 4 ans.
Wang, 2019, Chine, <i>Experimental research on the therapeutic effect of MMR vaccine to juvenile-onset recurrent</i>	Évaluer l'effet d'une injection intralésionnelle du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) comme traitement	Étude interventionnelle randomisée cas-témoins Grade C Niveau 3	31 enfants avec une PRR	Groupe traité : Administration locale du vaccin ROR dans la	Mesure de la charge virale HPV dans la lésion papillomateuse après exérèse	La charge virale dans le groupe traité par ROR ($n=15$) était significativement plus faible ($9,56 \pm 11,03 \times 10^8$ copies / ml) que celle du groupe témoin ($n=16$) : $22,01 \pm 17,78 \times 10^8$ copies / ml ($p=0,040$). Il est suggéré que le vaccin ROR puisse inhiber la réplication de l'ADN du HPV, mais l'effet curatif reste à démontrer..

<i>respiratory papillomatosis</i> 92	adjuvant de la PRR juvénile sur la charge virale HPV			lésion après la chirurgie Groupe contrôle : Exérèse chirurgicale seule		
Papaioannou, 2018, Allemagne, <i>Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis</i> 59	Avoir une meilleure compréhension de la maladie, sélectionner la meilleure méthode chirurgicale et confirmer l'effet positif du vaccin sur la maladie.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	106 patients : 79 PRR adultes et 27 PRR juvéniles	Vaccination par Gardasil® selon un schéma à 3 doses de 10 patients	Délai de rechute et complications en fonction du type de chirurgie (conventionnelle ou laser) Récurrences et nombre d'actes chirurgicaux après vaccination HPV	Les enfants atteints de PRR juvénile ont un plus grand nombre de chirurgies au cours de leur vie que les patients avec une PRR adulte. Aucune différence entre les groupes adultes (n = 79) et juvéniles (n = 27) dans le délai de rechute et le nombre de chirurgies / an. Le délai de rechute, le nombre de procédures / an et les complications post-chirurgicales n'ont pas été influencés par les différentes méthodes chirurgicales. Les 10 patients vaccinés contre HPV subissaient significativement moins d'actes chirurgicaux par an que les patients non vaccinés. Parmi les 10 vaccinés, 5 ont fait des récurrences, le temps moyen de suivi étant de 26,2 mois.
Katsuta, 2017, Japon, <i>Treatment with quadrivalent human papillomavirus vaccine for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: case report and review of the literature</i> 57	Décrire un cas de PRR juvénile traité avec le HPVq (vaccin quadrivalent)	Etude de cas Grade D Niveau 4	Garçon de 2 ans avec une PRR juvénile liée à HPV11, ayant eu 4 traitements chirurgicaux avant la vaccination	Vaccination par Gardasil® selon un schéma à 3 doses	Évaluation des effets thérapeutiques de la vaccination par HPVq	Aucun effet thérapeutique n'a été trouvé. Nécessité d'un geste chirurgical tous les 1 à 2 mois après 3 ans de suivi post-vaccinal
Meacham, 2017, USA, <i>Comparison of cidofovir and the measles, mumps, and rubella vaccine in the treatment of recurrent</i>	Comparer l'effet du traitement intralésionnel par Cidofovir et la vaccination par ROR (traitements adjuvant après ablation au laser CO ₂ des	Étude de cohorte Rétrospective Grade D Niveau 4	15 enfants âgés de 1 à 16 ans avec PRR dont 8 filles	Traitement par Cidofovir ou vaccin ROR en administration	Score de gravité (Derkay) de la maladie, fréquence des actes chirurgicaux (débridements), taux de rémission	Le score de sévérité Derkey de la maladie était similaire dans les 2 groupes (12,6 pour le groupe cidofovir et 11,0 pour le groupe ROR (p = 0,61)), sans différence significative du taux de rémission (défini par un score à 0 pendant > 6 mois) : 20% pour Cidofovir, 50% pour ROR (p=0,54). La durée d'observation était plus longue pour le groupe ROR (64,7 mois) que pour le groupe Cidofovir (44 mois).

<i>respiratory papillomatosis</i> 93	papillomes) sur l'évolution de la maladie chez des enfants atteints de PRR.			locale intralésionnelle après la chirurgie		
Hermann, 2016, Brésil, <i>Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis</i> 94	Évaluer l'efficacité du vaccin HPVq en traitement adjuvant de la chirurgie sur la PRR juvénile	Étude d'intervention non contrôlée Grade D Niveau 4	9 patients atteints de PRR juvénile (9 à 17 ans) ayant eu au moins 2 traitements chirurgicaux	Vaccination par Gardasil ® selon un schéma à 3 doses, débuté le lendemain de la chirurgie Suivi clinique pendant l'année précédant la vaccination et pendant la première année	Scores clinique et anatomique de la maladie, les intervalles entre les rechutes et les chirurgies, nombre de chirurgies Comparaison des périodes (de 12 mois) pré-vaccinale et post-vaccinale	HPV 6 a été détecté chez 8 patients et HPV 11 chez un patient. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans les scores cliniques (p = 0,083), les scores anatomiques (p = 0,257), les intervalles entre les rechutes (p = 0,062), les intervalles entre les chirurgies (p = 0,357) ou le nombre de chirurgies (p = 0,180) lorsque les années avant et après la vaccination ont été comparées. Tous les patients ont eu des rechutes après la vaccination.
Gnagi, 2016, USA, <i>Human papillomavirus vaccination counseling in pediatric training: are we discussing otolaryngology-related manifestations?</i> 95	Démontrer la nécessité d'une éducation accrue concernant les manifestations ORL des HPV. Souligner la nécessité d'incorporer ces pathologies ORL HPV-induites dans le conseil sur les vaccins.	Enquête Grade D Niveau 4	348 Résidents pédiatriques, boursiers et personnel.	Enquête en ligne	Niveau de connaissance concernant l'éducation et la vaccination contre le HPV	Les participants ont évalué leur formation antérieure comme nulle ou passable en ce qui concerne la PRR (63,8%) et le carcinome épidermoïde oropharyngé (68,3%). En revanche, 60,6% et 70,9% ont évalué leur connaissance sur les verrues génitales et le cancer du col de l'utérus comme bonne ou excellente. La PRR n'a jamais été abordée lors du conseil sur le vaccin HPV. 63,3% ont déclaré ne «jamais» parler de la PRR et 52,9% ne «jamais» discuter du carcinome épidermoïde oropharyngé. 92,7% à 95,5% des participants estimaient avoir besoin d'informations concernant les HPV et leur rôle dans la PRR et le carcinome épidermoïde oropharyngé.
Matys, 2013, USA, <i>Mother-infant transfer of anti-human papillomavirus (HPV) antibodies following</i>	Établir si les anticorps induits par la vaccination avec le HPVq peuvent traverser le placenta.	Étude de cohorte Grade C Niveau 3	44 patientes : 24 vaccinées contre HPV et 20 vaccinées avec placebo, entre 24 et 45 ans	Dosage des anticorps anti-HPV dans le sang maternel et au sang du cordon au moment de	Taux d'anticorps anti-HPV 6,11,16,18	Des anticorps anti-HPV 6,11,16,18 ont été détectés dans le sang maternel et dans le sang de cordon. Les titres d'anticorps ant-HPV dans les échantillons de sang de cordon étaient fortement corrélés positivement avec les titres d'anticorps maternels Les anticorps anti-HPV induits par la vaccination des femmes passent le placenta et ces anticorps sont retrouvés dans le

<i>vaccination with the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) virus-like particle vaccine</i> 96				l'accouchement		sang du cordon (temps moyen après la vaccination = 28 mois dans cette étude).
Young, 2014, Etats-Unis, The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil®) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma 97	Etudier l'effet du vaccin quadrivalent Gardasil® sur l'avancée de la PRR	Etude rétrospective Niveau 4 Grade C	20 patients PRR de 9 à 77 ans	Vaccination par Gardasil®	Temps moyen entre chaque traitement invasif (excision, laser, injection de cidofovir) avant et après vaccination, nombre de rémissions complètes ou partielles	Après la vaccination, le temps entre 2 interventions augmente significativement de 3 mois. Cet intervalle est significativement augmenté de 4 mois chez les hommes, mais pas chez les femmes. Huit (40%) et cinq (25%) patients présentent respectivement une rémission complète et partielle, soit un total de 13 (65%) patients. La vaccin Gardasil® peut moduler la sévérité de la maladie et peut induire une rémission chez certains patients. Cet effet est plus prépondérant chez les hommes que chez les femmes.
Zhang, 2007, Etats-Unis, Separate and synergistic effect of progesterone and estradiol on induction of annexin 2 and its interaction protein p11 in pregnant sheep myometrium 98	Déterminer l'effet de la progestérone et de l'oestradiol dans la production d'annexine 2 et évaluer l'interaction annexine 2-protéine p11 au sein du myomètre	Etude comparative non randomisée Niveau 2 Grade B	22 brebis gestantes	Injection de progestérone, d'oestradiol ou d'huile de sésame	Etudes profils ARNm de la progestérone du myomètre, titres en annexine 2 et p11 des tissus intra-utérins (endomètre, myomètre, cervix)	L'annexine 2 est isolée dans les fractions cytosoliques et intra-membranaires des tissus intra-utérins étudiés. La protéine p11 n'est isolée que dans la fraction cytosolique du myomètre. Les 2 molécules augmentent significativement dans le myomètre après injection de progestérone ou combinaison oestrogène-progestérone. La combinaison de la progestérone avec l'oestrogène a un meilleur effet sur l'induction de l'annexine 2 que l'injection de progestérone seule. La progestérone joue un rôle important dans le contrôle de la contractilité du myomètre. L'augmentation de la production d'annexine 2 dans le groupe oestrogène+progestérone renforce l'hypothèse que la stimulation oestrogénique est optimisée par l'amorçage de la progestérone dans l'utérus des brebis gestantes.
Mudry, 2011, République Tchèque, Recurrent laryngeal papillomatosis : successful treatment with human papillomavirus vaccination 99	Décrire un cas de rémission de papillomatose récurrente laryngée après vaccination au Gardasil®	Série de cas Niveau 4 Grade C	1 fille de 5 ans avec une papillomatose récurrente laryngée	Vaccination Gardasil®	Examen clinique (changement de voix), et laryngoscopique (présence de papillomes), anticorps anti-HPV 6 et 11	Une guérison complète des symptômes apparaît après vaccination. La rémission complète est observée pendant les 17 mois qui suivent la vaccination. La vaccination avec une molécule ayant déjà prouvé son efficacité, utilisée hors AMM, peut induire une rémission clinique prolongée. Des études plus étendues sont nécessaires pour établir le bénéfice potentiel de ce vaccin dans cette approche thérapeutique.

Förster, 2008, Allemagne, Juvenile laryngeal papillomatosis – immunisation with the polyvalent vaccine Gardasil ® 100	Décrire un cas de ralentissement de l'évolution de papillomatose laryngée juvénile après vaccination au Gardasil ®	Série de Cas Niveau 4 Grade C	Garçon de 2 ans avec une papillomatose laryngée sévère	Vaccination Gardasil ®	Détection de l'infection au HPV, évolution clinique de la maladie, nombre d'interventions chirurgicales	L'analyse des lésions par PCR et hybridation in situ montre une infection conjointe par le HPV 6 et 11. Après la 3 ^e injection, l'évolution de la maladie est stable. Aucune chirurgie n'a été nécessaire les 10 mois suivants la vaccination. Le profil de risque de la vaccination est bas. Il semble préférable d'initier un essai clinique dans plusieurs centres de soins afin de prouver l'efficacité de ce traitement, même si l'élimination du virus est incomplète.
Pashley, 2002, Etats-Unis, Can mumps vaccine induce remission in recurrent respiratory papilloma? 101	Décrire l'effet bénéfique du vaccin contre les oreillons chez les patients atteints de PRR	Etude de cohorte Niveau 2 Grade B	11 enfants (étude pilote) puis 18 enfants et 20 adultes (2 ^e étude) avec une PRR ayant subi des excisions au laser	Excision au laser, injection locale du vaccin contre les oreillons	Photographies du larynx et de la trachée, rémission (2 intervalles consécutifs sans signes de la maladie, et suivi pendant minimum 1 an)	Dans l'étude pilote, la rémission est observée chez 9/11 patients, après 1 à 10 injections et pour une durée de suivi totale variant de 5 à 19 ans. Dans la 2 ^e étude, la rémission est induite chez 29/38 patients (76%), après 4 à 26 injections, et pour une durée totale de suivi variant de 2 à 5 ans. La combinaison de ces injections avec l'excision au laser influence de façon positive la rémission des patients atteints de PRR. Les mécanismes d'effet ne sont pas clairs, mais le traitement est facilement disponible, peu coûteux et a peu d'effets secondaires.

Tableau 14 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Rosenberg, 2019, Danemark, <i>Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis a systematic review and meta-analysis</i> , 102	Déterminer l'intérêt de la vaccination contre l'HPV comme traitement adjuvant de la PRR	Oui	Etudes présentant au moins 5 patients avec une PRR et traités avec un vaccin HPV	PRR et vaccin HPV	Méta-analyse pour identifier la différence moyenne du nombre de chirurgies par mois avant et après la vaccination	Méta-analyse, incluant 5 études et 63 patients atteints de PRR (juvénile et adulte) Le nombre de chirurgies a été significativement réduit après la vaccination contre l'HPV (moyenne estimée 0,06) en comparaison avec le nombre de chirurgie avant la vaccination (moyenne estimée 0,35). L'intervalle moyen entre deux chirurgies est passé de 7,02 mois (intervalle 0,30 à 45) avant la vaccination à 34,45 mois (intervalle 2,71 à 82) après la vaccination contre l'HPV. La présente étude soutient l'utilisation du vaccin contre l'HPV comme traitement adjuvant de la PRR
Garland, 2016, Australie, Impact and effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine: a systematic review of	Evaluer l'effet global du vaccin quadrivalent HPV sur l'infection au HPV et la PRR	Oui	Oui. Critères de sélection entrés sur PubMed, EMBASE, google scholar. Etude sur l'efficacité ou l'impact du vaccins	Vaccin HPV et maladies liées au HPV	Réduction de la prévalence de l'infection à HPV, des verrues génitales, anomalies cytologiques et histologiques	Ces dernières années, l'efficacité du vaccin quadrivalent a beaucoup été documentée dans les populations largement couvertes par la vaccination. Le plus grand impact de ce vaccin est observé lorsqu'il est administré avant l'exposition au virus. Les maladies liées au HPV pouvant être prévenues persistent malheureusement toujours, et souligne le besoin de larges campagnes vaccinales avant l'exposition au virus. Le programme de vaccination universel cible les filles et les garçons avant le début de la période sexuelle afin de prévenir et limiter la morbidité et la

10 years of real-world experience 103			quadrivalent sur l'infection au HPV ou la maladie			mortalité des maladies liées au HPV dans le monde. Assurer une couverture vaccinale large serait une avancée majeure en terme de santé publique dans le monde.
Shah, 2014, Etats-Unis, A case for immunization of human papillomavirus (HPV) 6/11-infected pregnant women with the quadrivalent HPV vaccine to prevent juvenile-onset laryngeal papilloma 104	Déterminer l'intérêt de la vaccination HPV des mères infectées dans la protection de leurs enfants	Non	Non	PRR et vaccin HPV	Développement de la PRR, présence d'anticorps HPV-6 et 11	L'immunisation des femmes enceintes a été très efficace par le passé pour prévenir des maladies chez la mère, le nouveau-né ou les deux (tétanos, influenza, coqueluche). Bien que la PRR juvénile soit rare, cette maladie représente un véritable défi pour les enfants et leurs parents. Un vaccin efficace existe et est disponible pour les femmes. La recherche d'une infection du tractus génital à HPV ou de condylomes identifie environ 3% des femmes enceintes infectées. Il serait intéressant de fournir des recommandations sur l'usage du vaccin HPV 6/11 chez les femmes enceintes et aider à la mise en place d'études sur l'efficacité de la prévention de la PRR juvénile chez les enfants de mères infectées.

Tableau 15 Recommandations de bonne pratique

Auteur, Année, pays référence,	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/Non)	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Meites, 2019, USA, <i>Human papillomavirus vaccination for adults: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices</i> 105	Évaluer la qualité des preuves de l'innocuité et de l'efficacité de la vaccination contre HPV pour la prévention primaire des infections à HPV et des maladies liées au HPV en utilisant l'approche Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	Oui	Oui	Non	Vaccin contre HPV	<u>Enfants et adultes de 9 à 26 ans</u> : La vaccination contre HPV est systématiquement recommandée à l'âge de 11 ou 12 ans ; la vaccination peut être administrée à partir de 9 ans. La vaccination de rattrapage contre HPV est recommandée pour toutes les personnes jusqu'à l'âge de 26 ans qui ne sont pas suffisamment vaccinées. <u>Adultes âgés de > 26 ans</u> : La vaccination de rattrapage contre HPV n'est pas recommandée pour tous les adultes âgés de > 26 ans. Au lieu de cela, une prise de décision clinique partagée concernant la vaccination contre HPV est recommandée pour certains adultes âgés de 27 à 45 ans qui ne sont pas suffisamment vaccinés. Les vaccins contre HPV ne sont pas autorisés pour une utilisation chez les adultes âgés de > 45 ans. <u>Administration</u> : Les schémas posologiques, les intervalles et les définitions des personnes considérées comme suffisamment vaccinées n'ont pas changé. Aucun test de pré-vaccination (par exemple, test Pap ou HPV) n'est recommandé pour établir la pertinence de la vaccination contre HPV. <u>Dépistage du cancer du col utérin</u> : Les directives et recommandations de dépistage du cancer du col utérin doivent être suivies.

						<u>Populations particulières et conditions médicales</u> : Ces recommandations pour les enfants et les adultes de 9 à 26 ans et pour les adultes de > 26 ans s'appliquent à toutes les personnes, quels que soient les facteurs de risque comportementaux ou médicaux d'infection ou de maladie par HPV. Pour les personnes enceintes, la vaccination contre le HPV doit être retardée jusqu'à la fin de la grossesse ; cependant, aucun test de grossesse n'est nécessaire avant la vaccination. Les personnes qui allaitent peuvent recevoir le vaccin contre HPV. Les recommandations concernant la vaccination contre HPV pendant la grossesse ou l'allaitement n'ont pas changé.
--	--	--	--	--	--	---

8.1. Vaccination préventive

Généralités sur la vaccination anti HPV

Le vaccin HPV quadrivalent (HPV 6, 11, 16, 18) (HPVq) a été remplacé par un vaccin nonavalent (HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58)⁷.

Les données d'efficacité et d'impact sur le terrain actuellement publiées concernent les vaccins quadrivalent et bivalent (HPV 16, 18). La vaccination contre les papillomavirus (vaccin HPV) est utilisée pour la prévention du cancer du col de l'utérus, des néoplasies intraépithéliales de bas ou haut grade, secondaires à une infection par un HPV de haut risque, et des verrues génitales dues aux HPV 6 et 11. Après plus de 12 ans d'utilisation, de très nombreuses preuves de ses bénéfices ont été publiées (impact populationnel et efficacité en vie réelle). La méta-analyse de S Garland, en Australie, conclut à une réduction d'environ 90 % des infections à HPV 6/11/16/18 et des verrues génitales, de 45 % des lésions cervicales de bas grade et d'approximativement 85 % des lésions cervicales de haut grade¹⁰³ Cette réduction est d'autant plus importante que la vaccination est effectuée chez un enfant jeune (avant le début de l'activité sexuelle). Elle réduit de façon considérable le risque de lésion précancéreuse et de cancer invasif du col de l'utérus¹⁰⁶. On dispose maintenant d'un recul important sur les bénéfices en vie réelle de la vaccination.

En France, la vaccination était avant 2019 recommandée pour toutes les jeunes filles dès 11 ans et jusqu'à 14 ans, et en rattrapage chez les jeunes filles de 15 à 19 ans. En 2019, la Haute Autorité de Santé (HAS) a recommandé d'étendre cette vaccination à tous les garçons de 11 à 14 ans révolus, avec un rattrapage possible jusqu'à 19 ans révolus. Les tensions mondiales d'approvisionnement en Gardasil 9® ont conduit à décaler la mise en œuvre de cette vaccination au 1er janvier 2021.

La vaccination HPV comme principale prévention de la PRR⁷

Le résultat le plus prometteur de ces dernières années a été la publication d'un rapport d'une équipe australienne faisant suite à la mise en œuvre d'un programme de vaccination HPV systématique chez les adolescents. Le vaccin quadrivalent a été introduit en 2007 d'abord chez les filles, puis chez les garçons. La couverture vaccinale (au moins 2 doses) a atteint plus de 80% chez les filles et plus de 75% chez les garçons.

Une baisse de l'incidence annuelle de la PRR a été constatée, passant de 0,16 à 0,02 pour 100.000 enfants entre 2012 et 2016. Parmi les 15 cas de PRR juvénile notés à l'échelle nationale, aucune des mères de ces enfants n'avait été vaccinée.

Cette étude constitue la première démonstration que le vaccin HPV peut jouer un rôle dans la prévention et l'éradication de la PRR juvénile.

Des études de surveillance en cours aux États-Unis et au Canada tentent de documenter des déclin similaires malgré des niveaux plus faibles de couverture vaccinale⁷.

En France, le taux de couverture vaccinale est encore très insuffisant. Il ne permet pas d'espérer actuellement une protection des filles et des garçons contre les maladies liées à l'HPV, ni une réduction des cas de PRR juvénile.

La HAS s'est positionnée récemment en faveur d'une vaccination universelle (filles et garçons) et celle-ci est maintenant recommandée.

Le rôle de l'infection à HPV dans la genèse des PRR et l'effet potentiellement protecteur de la vaccination HPV sur cette pathologie sont encore trop peu connus des professionnels de santé. L'étude menée par Gnagi *et al.*, a montré la nécessité d'une information accrue concernant l'infection à HPV et son rôle dans la PRR, dans le but d'améliorer la sensibilisation des professionnels, des patients et des parents à la vaccination anti HPV ⁹⁵.

L'étude menée par Matys *et al.*, montre que les anticorps induits par le vaccin HPVq (Gardasil®) traversent le placenta et pourraient potentiellement protéger le nouveau-né de l'infection à HPV ⁹⁶. En effet, ces anticorps sont retrouvés dans le sang du cordon, les patientes ayant été vaccinées en moyenne 28 mois avant leur grossesse dans cette étude.

La vaccination des femmes enceintes infectées par HPV 6 et/ou 11, en augmentant le titre d'anticorps maternels neutralisants, majore le taux d'anticorps chez le nouveau-né et pourrait être utilisées en prévention de la papillomatose laryngée de l'enfant ¹⁰⁴. Actuellement, les vaccins anti-HPV n'ont cependant pas d'AMM chez la femme enceinte.

8.2. Vaccination thérapeutique

Vaccin anti-HPV

L'étude de l'utilisation de la vaccination HPV comme traitement adjuvant dans la littérature repose sur quelques études et rapports de cas. Le vaccin anti-HPV actuellement disponible, actif contre les types 6 et 11, est le vaccin nonavalent Gardasil 9®. Il remplace le Gardasilq®, vaccin quadrivalent ciblant les HPV 6, 11, 16 et 18, utilisé depuis 2006. Les études portant sur l'effet du vaccin HPV sur les PRR concernent le Gardasilq®.

Bien que la réponse en anticorps puisse être augmentée suite à son administration, la surveillance des lésions doit être poursuivie. De plus en plus d'éléments en faveur d'un bénéfice du vaccin préventif sont notés dans le traitement des patients atteints de PRR, en réduisant les récurrences.

Young *et al.* ont étudié une cohorte rétrospective de 20 patients ayant reçu le vaccin HPVq dans le cadre de leurs traitements pour PRR. Ils ont constaté une augmentation significative des intervalles entre les opérations chirurgicales chez les hommes, et 13 des 20 patients (65%) ont connu une rémission complète (40%) ou partielle (25%). La majorité des rémissions sont survenues chez les hommes ⁹⁷. Des bas niveaux

d'œstrogènes pourraient théoriquement réduire la pénétration du virus dans la cellule et permettre aux anticorps neutralisants d'être plus efficaces ⁹⁸.

Certains auteurs ⁷ ont effectué une revue systématique de la vaccination adjuvante contre l'HPV et ont constaté une diminution de la morbidité (récidives) ou une augmentation des intervalles inter-chirurgicaux dans 9 des 12 études. Ces améliorations peuvent s'expliquer par une augmentation du taux moyen des anticorps anti-HPV chez les patients atteints de PRR après administration du vaccin. Ils ont montré une augmentation de la réponse humorale, l'immunofluorescence moyenne des anticorps passant de 1125 IFM à 4690 IFM ($p < 0,001$) et une multiplication par trois des intervalles inter-chirurgicaux. D'autres auteurs ont montré une augmentation significative des titres d'anticorps chez les patients masculins adultes atteints de PRR âgés de 32 à 74 ans après la vaccination avec le vaccin HPVq. Dans une cohorte de 12 patients adultes atteints de PRR âgés de 27 à 78 ans, leur taux d'incidence de papillomatose nécessitant une intervention chirurgicale a diminué de plus de 7 fois après avoir été vaccinés avec le HPVq. ⁷.

Une autre étude rétrospective sur 24 patients avec une PRR montre que la vaccination adjuvante contre l'HPV avec Gardasil[®] pourrait avoir un effet préventif en empêchant la formation de nouveaux papillomes ⁸⁹. Les résultats portent sur l'association de cidofovir et de Gardasil[®].

Le mécanisme de l'effet protecteur du vaccin en tant que traitement adjuvant de la PRR est inconnu. La survenue des récidives pourrait être le résultat de l'élimination incomplète des tissus infectés produisant activement le virus et provoquant ainsi une propagation locale. Par conséquent, la combinaison de l'élimination chirurgicale ou chimique des lésions existantes, combinée à l'induction de titres d'anticorps suffisamment élevés par la vaccination avec sécrétion d'immunoglobulines au niveau des muqueuses, pourrait aider à prévenir ou à retarder la récidence ⁸⁹.

La production d'anticorps sériques après vaccination par Gardasil[®] est associée à la présence d'anticorps dans la muqueuse laryngée. Ces anticorps pourraient prévenir la réinfection post-opératoire par les virus HPV encore présents après la chirurgie. Cette hypothèse semble confirmée par l'étude de Hirai et *al.* portant sur 11 patients. La vaccination HPV négative le test HPV (ADN) dans la majorité des cas (8 patients sur 11) ⁸⁸.

Les données de Matsuzaki et *al.* sur une série de 16 cas adultes vont également dans ce sens. La vaccination suite à une chirurgie permettrait de réduire le risque de récurrences de la maladie, la négativation du test HPV (chez 75% des sujets) étant associée à une baisse des récurrences ⁹¹. Cependant, les auteurs ne peuvent conclure définitivement à l'effet du vaccin en l'absence de groupe contrôle, la négativation du test HPV pouvant aussi être spontanée (clairance naturelle du virus).

Plusieurs études soutiennent l'utilisation du vaccin anti-HPV comme traitement adjuvant de la PRR.

Dans l'étude de Yui *et al.*,⁸⁷ en 2018, la comparaison des périodes avant et après la vaccination montre une augmentation significative des délais moyens entre les actes chirurgicaux (3,5 mois vs 12,8 mois), ainsi qu'une réduction significative du nombre d'interventions chirurgicales effectuées par an et après la vaccination (2,7 vs 0,81). Après la vaccination, 5 patients n'ont montré aucun signe de récurrence du papillome pendant plus de 12 mois⁸⁷. La méta-analyse réalisée par Rosenberg *et al.*, montre également une diminution du nombre d'interventions chirurgicales chez les patients vaccinés¹⁰² tout comme les 10 patients de l'étude de Papaioannou *et al.*⁵⁹.

Des rapports de cas isolés d'enfant avec PRR allant dans le même sens ont été publiés, la vaccination par Gardasil® induisant une augmentation du délai entre les actes chirurgicaux ou une rémission complète^{99,100}

La principale limite de ces études est la variabilité intrinsèque de l'évolution naturelle de la maladie. La possibilité d'une rémission spontanée des lésions interfère avec l'analyse de l'effet des traitements administrés. La seule manière d'éliminer ce biais serait la réalisation d'un large essai contrôlé randomisé, mais la faible prévalence de la maladie et la variation importante des présentations cliniques impliquent la pratique d'un essai multicentrique.

La difficulté à trouver des cas contrôles avec des caractéristiques cliniques similaires amène le plus souvent à utiliser le même sujet pour évaluer l'effet d'un traitement en comparant les périodes avant et après l'intervention thérapeutique.

De plus, certaines études^{87,97,107,108} ne prennent pas en compte le seul effet de la vaccination, les patients pouvant recevoir un autre traitement adjuvant (par cidofovir et/ou bevacizumab).

Certains auteurs comme Formánek *et al.*, considèrent que le vaccin n'est pas thérapeutique car dans leur étude, l'HPV (type 6 et 11) a été retrouvé dans tous les échantillons de biopsie chez les 11 enfants atteints de PRR et vaccinés contre l'HPV (trois doses de vaccin quadrivalent)¹⁷. Tous ces enfants avaient été vaccinés après le début de la maladie mais les auteurs ne précisent pas le délai entre la vaccination et l'inclusion dans l'étude.

C'est également la conclusion de l'étude menée par Hermann *et al.* sur neuf enfants âgés de 9 à 17 ans atteints de PRR juvénile (au moins 2 traitements chirurgicaux). Ils ont connu une évolution clinique similaire l'année suivante par rapport à l'année précédant la vaccination par Gardasil®⁹⁴ mais la durée de suivi n'était que de 12 mois. La publication de Katsuta va dans le même sens⁵⁷. La vaccination par Gardasil® d'un enfant de 2 ans traité pour une PRR, effectuée après 4 chirurgies, a été inefficace sur l'évolution des lésions, avec nécessité d'un geste chirurgical tous les 1 à 2 mois après 3 ans de suivi post-vaccinal.

Malgré les quelques études contradictoires et le faible niveau de preuve (études rétrospectives avec petit échantillon de malades, rapport de cas, possibles biais) sur un éventuel effet thérapeutique du vaccin anti-HPV sur la PRR, après explication aux patients du faible niveau de preuve actuel de cette vaccination sur l'évolution de la PPR, il paraît licite de proposer ce vaccin comme traitement adjuvant aux patients non vaccinés antérieurement, en respectant son AMM (dès l'âge de 9 ans).

Certaines équipes le proposent, après explication aux parents, hors AMM avant 9 ans, dans les cas de maladie particulièrement agressive chez le jeune enfant.

Le vaccin anti-HPV a déjà été utilisé dans un but thérapeutique chez les femmes ayant subi une conisation, dans le cadre d'une utilisation hors AMM. Il induit des titres en anticorps neutralisant plus élevés que ceux induits par la maladie et pourrait avoir un effet thérapeutique dans la prise en charge des lésions cervicales de haut grade en prévenant la récurrence après conisation. Plusieurs publications vont dans ce sens ¹⁰⁹.

Même en l'absence d'effet thérapeutique prouvé, la vaccination HPV des garçons et des filles avec une PRR permet de prévenir l'infection par d'autres types d'HPV impliqués dans la genèse de cancers. En effet, il est rare d'avoir été infecté en une fois par tous les types d'HPV.

De plus, l'infection naturelle par les HPV n'induit pas toujours une protection à long terme et les individus non vaccinés peuvent se réinfecter avec le même type de virus. Par ailleurs, la vaccination d'un sujet déjà infecté par un HPV pourrait garder un intérêt en diminuant la transmission de ce virus.

La position prise récemment ¹⁰⁵ par l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) ouvre la possibilité d'une vaccination des adultes âgés de 27 à 45 ans, soulignant l'intérêt individuel de cette protection. Il s'agit d'une décision partagée après échange sur l'éventuel bénéfice de cette prévention entre le patient et son médecin.

Vaccin combiné Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)

Quelques études portant sur l'efficacité du vaccin contre les oreillons ou du vaccin combiné Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) utilisé comme thérapie adjuvante ont été publiées.

L'une d'elles retrouvait une rémission chez 9 des 11 enfants (82%) traités par injection locale du vaccin contre les oreillons au site du papillome après son excision chirurgicale au laser, à intervalles de 3 à 12 semaines. Cette rémission survenait après une à dix injections, avec un suivi de 5 à 19 ans ¹⁰¹. Cependant, d'autres études réalisées chez 15 et 26 enfants n'ont pas montré d'effet bénéfique de ce vaccin comme traitement adjuvant sur le taux de rémission^{93,110}.

Dans une étude randomisée, Wang *et al.*, ont montré que l'injection intralésionnelle de vaccin ROR (n=15) réduisait significativement la charge virale HPV en comparaison avec la chirurgie seule (n=16)⁹². Ceci suggère que le vaccin ROR inhibe la réplication des papillomavirus. La charge virale est généralement élevée dans les cas de papillomatose récurrente et pourrait être un élément pronostique⁹². L'effet curatif de ce traitement local reste à démontrer.

Meacham *et al.*, se sont intéressés aux effets du ROR en comparaison avec le cidofovir, tous deux administrés en injections locales comme traitement d'appoint après ablation au laser CO₂ des papillomes. Cette étude portait sur 15 enfants âgés de 1 à 16 ans, suivis depuis au moins un an pour PRR. Ils ne trouvent aucune différence significative entre les deux traitements⁹³ : score de sévérité Derkay de la maladie similaire dans les 2 groupes, sans différence significative du taux de rémission (défini par un score de 0 pendant > 6 mois) : 20% pour cidofovir, 50% pour ROR. La durée d'observation était plus longue pour le groupe ROR (64,7 mois) que pour le groupe cidofovir (44 mois). La tendance vers une évolution plus favorable dans le groupe ROR est peut-être représentative de l'histoire naturelle de la maladie qui tend à régresser avec le temps mais seulement chez certains enfants.

9. Vers un registre national de la PRR

Tableau 16 Études cliniques

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Rasmussen, 2017, Danemark, <i>Long-term follow-up and outcome in patients with recurrent respiratory laryngeal papillomatosis</i> 18	Décrire les caractéristiques des patients PRR et les données de suivi à long terme dans une cohorte danoise.	Étude de cohorte rétrospective longitudinale Grade C Niveau 4	61 patients adultes et quatre jeunes	Étude de dossiers médicaux électroniques et une base de données de pathologie	Étude des données démographique et clinique	Le rapport hommes / femmes était de 2,4. Dans la population adulte, l'âge moyen au début était de 45 ans. Le nombre médian de chirurgies était de 4 (intervalle interquartile : 2,8). La durée moyenne de suivi était de 8,7 ans (intervalle : 7 jours à 30 ans). 3 cas de transformation maligne ont été observés. Dans la population juvénile, l'âge moyen d'apparition était de 8,5 ans (extrêmes : 3 à 12 ans). La durée moyenne de suivi était de 11,5 ans (extrêmes : 2-23 ans) et le nombre de chirurgies par an était de 1. Le laser CO2 et le microdébrideur étaient les techniques chirurgicales habituellement utilisées. 43% des analyses histopathologiques ont pu détecter une infection au HPV (génotype 6 ou 11).

Comme décrit par Rasmussen *et al.*, l'établissement de bases de données nationales ou internationales pour les patients PRR pourrait augmenter les connaissances, permettre l'évaluation de la qualité entre les traitements et entre les départements et stimuler l'unification du traitement offert aux patients PRR ¹⁸.

Il convient de souligner que la participation aux protocoles nationaux et régionaux de modalités de traitement adjuvant est essentielle pour que la communauté scientifique en apprenne davantage sur la PRR.

Aux Etats-Unis, un registre national des patients atteints de PRR a été réalisé grâce à la coopération de l'*American Society of Pediatric Otolaryngology* (ASPO) et du CDC. Une deuxième étude de registre a été lancée en 2016 avec le soutien du CDC. Des données prospectives sur l'incidence sont collectées dans 25 sites et une collecte rétrospective de cas provenant des mêmes centres datant de 20 ans est en cours pour évaluer l'effet de la vaccination contre l'HPV sur l'incidence de la PRR juvénile.

Le groupe de travail sur les PRR, composé des principaux chercheurs de chacun des sites du registre ainsi que de représentants de la communauté de recherche sur les PRR pour adultes, de groupes de défense des patients / parents et d'experts internationaux en matière de PRR, se réunit deux fois par an pour faciliter les initiatives de recherche ⁷.

En France, un registre national d'enfants atteints de PRR, financé par la Filière de Santé Maladies Rares TETECOU (<https://www.tete-cou.fr/>) devrait être opérationnel fin 2022. Il sera secondairement étendu aux patients adultes.

10. Recommandations de prise en charge

Tableau 17 Études cliniques

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
San Giorgi, 2017, Pays Bas, <i>quality of life of patients with recurrent respiratory papillomatosis</i> 111	Comparer la qualité de vie des patients PRR avec des témoins	Étude prospective Grade C Niveau 4	91 patients PRR à un âge moyen de 36 ans	Recherche prospective par questionnaire transversal.	Échelle de qualité de vie liée à la santé (HADS) ; L'indice de handicap vocal en 15 dimensions (15D); L'indice de handicap vocal (VHI) ; l'instrument d'enquête RAND-36 sur la qualité de vie liée à la santé	Les patients avec une PRR avaient des scores moyens significativement plus élevés sur la dépression, la qualité de vie liée à la santé (15D) et sur les problèmes de voix (VHI), et des scores moyens significativement plus bas sur l'anxiété que chez les témoins. Les patients néerlandais avaient plus de douleur et une perception de santé générale diminuée (RAND-36) par rapport aux témoins. Les patients néerlandais et les patients plus âgés étaient plus déprimés, les femmes étaient plus anxieuses, les patients plus âgés avaient une qualité de vie liée à la santé inférieure et le tabagisme était significativement associé à un handicap vocal. Les patients qui avaient reçu des soins psychosociaux avaient des scores moyens de dépression HADS significativement plus élevés que les patients qui n'avaient pas reçu de soins psychosociaux.
Park, 2012, Corée, <i>Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: Relationship between infection rate and mode of delivery</i> 27	Évaluer l'étendue de l'infection au HPV au cours de la période périnatale et la relation entre le mode d'accouchement et la transmission verticale.	Étude de cohorte prospective Grade C Niveau 4	291 femmes enceintes de plus de 36 semaines de grossesse	Recherche ADN	Des cellules exfoliatrices ont été prélevées sur le col maternel et la muqueuse buccale néonatale.	L'ADN du HPV a été détecté chez 18,9% (55/291) des femmes enceintes et 3,4% (10/291) des nouveau-nés. L'infection maternelle était associée à une cytologie anormale ($p = 0,007$) et à une primiparité ($p = 0,015$). Les nouveau-nés infectés sont tous nés de mères séropositives pour le HPV. Le taux de transmission verticale a été estimé à 18,2% (10/55), ce qui était positivement corrélé à l'infection maternelle multiple par le HPV ($p = 0,003$) et à l'accouchement vaginal ($p = 0,050$), mais pas à la durée du travail et à la rupture prématurée des membranes. Le taux de concordance du génotype était de 100% dans les paires mère-enfant avec transmission verticale. Les ADN néonataux du HPV trouvés à la naissance ont tous été éliminés 6 mois après l'accouchement. La transmission verticale de l'ADN du HPV de la mère infectée au nouveau-né a augmenté lorsque l'enfant a accouché par un col infecté. Cependant, l'absence

						d'infection persistante chez les nourrissons 6 mois après l'accouchement peut suggérer une inoculation temporaire plutôt qu'une véritable infection verticale.
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 18 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays référence,	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bois, 2019, France, <i>Papillomatose respiratoire récurrente Juvénile</i> 8	Mise au point sur la PRR juvénile	NON	NA	PRR juvénile	Suivi	La prise en charge est très variable en fonction de l'agressivité de la maladie et des habitudes des équipes. Dans l'équipe de Bois et al., des endoscopies sous AG sont réalisées tous les 3 mois avec désobstruction chirurgicale et injection locale de cidofovir pour les formes agressives et un simple suivi en consultation bi-annuelle pour les patients en rémission, c'est-à-dire ne présentant plus de nouvelles lésions papillomateuses.

10.1. De l'enfant et de l'adulte

La prise en charge de l'enfant comme de l'adulte atteint de PRR doit être multidisciplinaire et peut concerner un ORL, un pneumologue, un infectiologue, un pédiatre (en cas de PRR juvénile), un virologue, un anatomopathologiste, voire un chirurgien thoracique, parfois un orthophoniste, souvent un psychologue et dans certains cas un kinésithérapeute.

La PRR juvénile a un impact négatif, voire très invalidant, sur la qualité de vie (notamment dans l'interaction avec autrui) des patients et de leurs parents en comparaison aux sujets sains, particulièrement au niveau de la qualité de la voix ⁸.

Une demande d'ALD au titre des affections hors liste doit être faite.

Les PRR ouvrent droit à une prise en charge à 100 % par l'assurance maladie, lorsque la prise en charge impose un suivi médical régulier, prolongé ou coûteux (maladie grave ou chronique). Pour en bénéficier, le médecin traitant remplit le formulaire CPAM (en concertation avec le patient et l'équipe spécialisée pluridisciplinaire), qui est un protocole de soins mentionnant notamment les traitements nécessaires. Le patient envoie le formulaire à son centre de sécurité sociale.

<https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-ald>

10.2. Transition adolescent-jeune adulte

La transition adolescent – jeune adulte est à organiser en amont, ce d'autant qu'elle est souvent compliquée à vivre pour des patients suivis longtemps dans un même centre et par les mêmes professionnels. Et difficile à vivre par des parents jusque-là associés à la prise en charge de leur enfant par les ORL et autres médecins du secteur pédiatrique, et qui vont se sentir brutalement écartés par les ORL, endoscopistes et pneumologues de la prise en charge du secteur adulte.

Il y a donc tout intérêt à ce que le suivi se fasse dans un centre de référence/compétence qui possède l'expertise et les contacts nécessaires à une prise en charge la plus adéquate possible tout au long de la vie du patient (<https://www.tete-cou.fr/offre-de-soins/reseau-malo>).

10.3. La vaccination dans les recommandations

Recommandation de la vaccination anti-HPV en population générale

Actuellement, deux vaccins sont commercialisés en France, avec une AMM à partir de l'âge de 9 ans mais un seul protège contre les sérotypes d'HPV les plus fréquemment responsable de la PRR.

Les recommandations vaccinales 2020 du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) sont : vaccination à initier avec le vaccin Gardasil 9®, recommandée pour toutes les jeunes filles et pour tous les garçons âgés de 11 à 14 ans révolus. Dans le cadre du rattrapage vaccinal, la vaccination est recommandée pour les deux sexes entre 15 et 19 ans révolus.

- Gardasil 9® : vaccin nonavalent (VLP-L1 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) :
 - pour les jeunes filles ou garçons dont la vaccination a été initiée :
 - entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses IM espacées de 6 à 13 mois,
 - entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses IM selon un Schéma 0, 2 et 6 mois ;
 - pour les hommes homosexuels jusqu'à 26 ans révolus :
 - 3 doses IM selon un Schéma 0, 2 et 6 mois.

Pour les personnes immunodéprimées ou aspléniques, l'utilisation du Gardasil 9® est également recommandée, selon un schéma à 3 doses, même avant 15 ans. Pour les candidats à une transplantation d'organe solide, la vaccination peut être initiée dès l'âge de 9 ans.

Le dépistage du cancer du col utérin à partir de 25 ans (frottis puis test HPV à partir de 30 ans) reste indispensable pour toutes, vaccinées ou non (couverture vaccinale de 90 % des HPV oncogènes avec le vaccin nonavalent).

Il est indiqué dans le rapport « Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons » de la HAS (2019) que l'impact de la vaccination contre le HPV sur la prévalence de la papillomatose respiratoire récurrente n'a pas été établi dans les méta-analyses. Certaines études ont démontré que la vaccination contre le HPV comme traitement adjuvant peut être bénéfique pour les personnes atteintes de papillomatose respiratoire récurrente, mais il y a peu de preuves d'un effet préventif dans la population jusqu'ici.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/recommandation_vaccinale_elargissement_de_la_vaccination_contre_les_papillomavirus_aux_garcons.pdf).

Cependant, avec une ordonnance en ALD, la vaccination peut être faite beaucoup plus tôt et est prise en charge, en particulier quand elle est signée à l'hôpital.

10.4. Prise en charge de la grossesse et de l'accouchement d'une mère avec une PRR.

La littérature concernant la prise en charge des patientes avec une PRR et enceintes est extrêmement pauvre voire inexistante. Aucune publication contre-indique la grossesse, même s'il existe un risque d'augmentation des lésions du fait des modifications hormonales et immunitaires de la grossesse. Un seul cas de mort maternelle a été décrit dans la littérature en 1992 ¹¹².

Dans le cas d'une patiente avec une PRR et un désir de grossesse, une consultation pré-conceptionnelle doit être réalisée et la stratégie de surveillance et éventuellement thérapeutique discutée de façon multidisciplinaire.

Voie d'accouchement : voie basse / césarienne

La césarienne n'a pas d'intérêt démontré en prévention de la PRR du nouveau-né. Elle doit surtout être discutée en cas de lésions vaginales obstructives ou à risque hémorragique.

Un enfant sur six, né par césarienne de mère HPV-positif sera HPV-positif ²⁵ mais le plus souvent de façon transitoire. Selon l'étude de Park et al., réalisée auprès de 291 femmes dont 55 avec un test HPV positif (ADN), la transmission verticale de la mère infectée par le HPV au nouveau-né a augmenté lorsque l'enfant est né par voie basse (passage par un col infecté). Cependant, l'absence d'infection persistante chez les nourrissons 6 mois après l'accouchement peut suggérer une inoculation temporaire plutôt qu'une véritable infection verticale ²⁷. Dans l'étude de Han et al, le taux de transmission au nouveau-né était corrélé à l'accouchement par voie basse et au fait que la mère soit porteuse de plusieurs sérotypes. Aucun des nouveau-nés porteurs de l'HPV ne l'était encore à deux mois de vie. Le portage du nouveau-né est donc le plus souvent transitoire. Cette donnée est également retrouvée dans la meta-analyse de Medeiros et al ¹¹³.

La césarienne diminue ce risque sans l'annuler ^{25,113,114}. Différentes études ont rapporté des enfants présentant une infection au HPV même après césarienne (jusqu'à 15%)²⁵, une hypothèse étant que l'infection se serait développée avant l'accouchement²¹. En conclusion, l'accouchement par césarienne n'est pas complètement protecteur contre la contamination du nouveau-né par le HPV, et aucune autre procédure ou complication pendant la grossesse n'a été observée pouvant augmenter ou diminuer le risque de PRR juvénile ¹¹⁵.

Traitement des condylomes pendant la grossesse

Comment traiter les condylomes pendant la grossesse : les indications de traitement sont identiques à ce qui se fait en dehors de la grossesse.

Les traitements à privilégier sont la cryothérapie, l'acide trichloracétique, le laser. L'imiquimod peut être utilisé. La résection chirurgicale des lésions peut être faite. Le choix de la stratégie dépend des lésions et de l'expérience de l'opérateur. Il vaut mieux traiter au troisième trimestre pour limiter le risque de récurrence.

Le traitement ne semble pas avoir d'influence majeure sur le risque de transmission au nouveau-né.

Opération de la PRR pendant la grossesse

Les indications à opérer une PRR pendant la grossesse doivent être les mêmes qu'en dehors de la grossesse. Les AG ne posent pas de problème pendant la grossesse du moment que l'anesthésiste est informé et adapte ses thérapeutiques. Le risque principal, comme en dehors de la grossesse, est celui de difficultés de ventilation.

En l'absence d'indication urgente, du fait des modifications anatomiques et hémodynamiques de la grossesse, on préférera de principe opérer en dehors de la grossesse ¹¹⁶.

Annexe 1 : recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire : réalisation d'une revue des données disponibles sur la papillomatose respiratoire récurrente.

Bases interrogées :

Bases généralistes :

- BDSP, Irdes, Refdoc
- Medline
- Embase
- Thèses.fr
- National Library for Public Health
- Google scholar searches
- Current contents, Sci search

Bases spécialisées :

- EURONHEED (European Network of Health Economics Evaluation Databases)
- Cochrane Library
- Prospero

Agences gouvernementales :

- France (HAS)

Sites en lien avec la pathologie :

- Association de patient
- Orphanet
- Thérapeutique

Période de recherche :

Une période de publication entre 1990 et 2019.

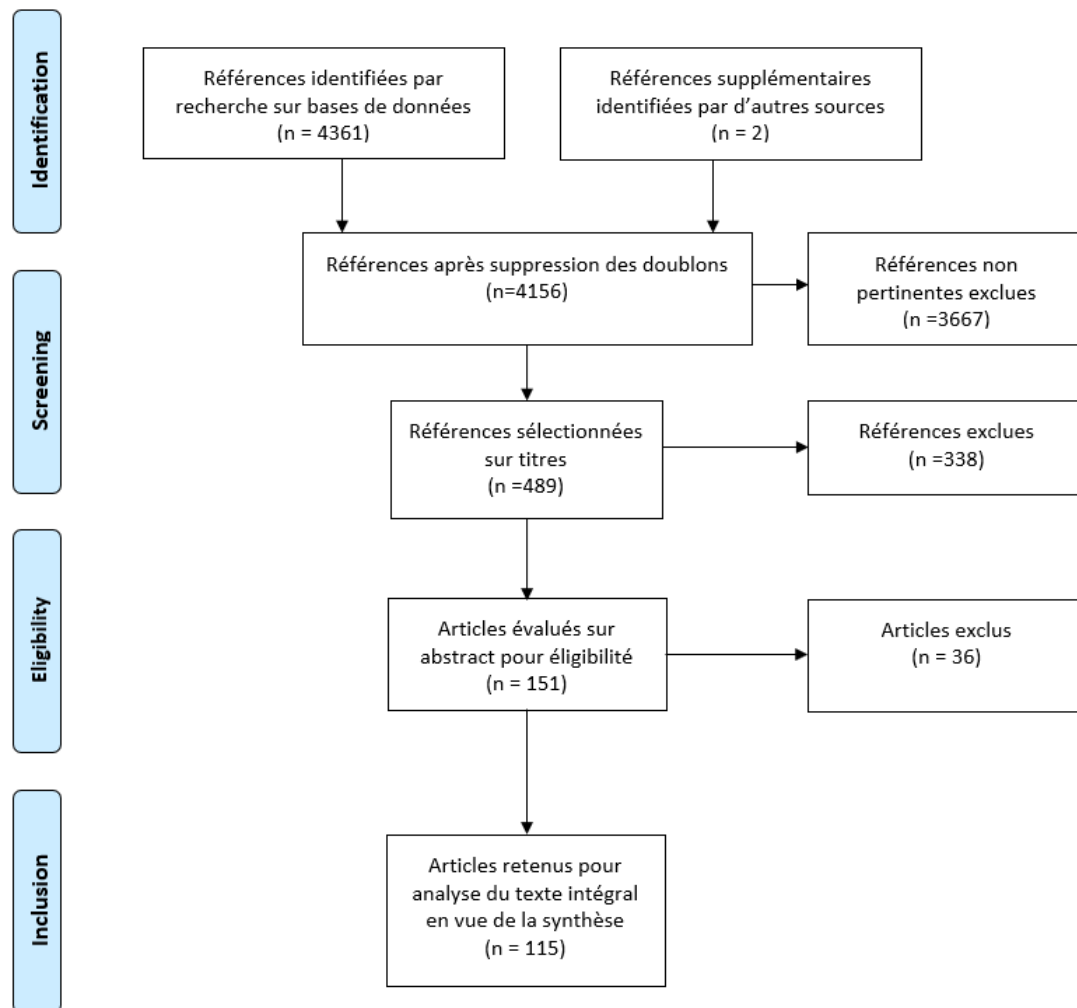
Les articles clés de l'avis des experts/groupes de travail antérieurs à cette date sont également intégrés.

Langues retenues : Anglais – Français

Méthode et mots clés utilisés :

Méthode PICO

Mot / expression clé	Déclinaisons	Traductions
Papillomatose respiratoire récurrente		Respiratory papillomatosis Juvenile papillomatosis Laryngeal papillomatosis
Prise en charge diagnostique	Diagnostic / Diagnostique / Dépistage Recommandations Pratiques	Diagnosis / Diagnostic / Screening / Detection Guidelines Practices
Prise en charge thérapeutique	Prise en charge / Traitement, Examen / Test / Mesures	Management / Treatment / Delivery of Healthcare / Exam / Test / Process Bevacizumab Cidofovir Vaccination (Gardasil ® vaccine) MMR HPV vaccine Phototherapy indol 3 carbinol
Parcours de soins		Healthcare pathways / system / flow Pregnancy Mode of delivery

Flow chart :

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Nombre de références retenues : 99, 16 références ont été retirées au moment de la rédaction

Critères de sélection des articles :

Revue des références bibliographiques : sélection des références récentes > année 1990 spécifiques de la PRR, de la prise en charge, du diagnostic, du suivi des patients atteints de PRR, articles de synthèse qui peuvent remplacer plusieurs références.

Toutes les références bibliographiques clés/incontournables, guidelines ou autres documents existants de la littérature grise, documents non référencés (rapports groupe de travail ALD, synthèse de rencontres...) cités par les experts/groupe de travail ont été sélectionnés.

Annexe 2 : liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Nicolas Leboulanger, chirurgien ORL et cervico-facial pédiatrique, Centre de Référence Maladies Rares coordonnateur des malformations ORL rares (MALO) de l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades (Paris), Filière de Santé Maladies Rares de la tête, du cou et des dents (TETECOU).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Nicolas Leboulanger, ORL et chirurgie cervico-faciale pédiatrique, Centre de Référence Maladies Rares coordonnateur des malformations ORL rares (MALO), Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Paris (75),
- Pr Natacha Teissier, ORL et chirurgie cervico-faciale pédiatrique, Centre de Référence Maladies Rares constitutif des malformations ORL rares (MALO), Hôpital Robert Debré, Paris (75)

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Thierry Van Den Abbeele, ORL et chirurgie cervico-faciale pédiatrique, Centre de Référence Maladies Rares constitutif des malformations ORL rares (MALO), Hôpital Robert Debré, Paris (75)
- Pr Jean Lacau St Guily, ORL et chirurgie cervico-faciale adulte, Hôpital Tenon, Paris (75)
- Pr Véronique Houdouin, Pneumopédiatrie, Centre de Compétence Maladies Rares des maladies respiratoires rares (Respirare), Hôpital Robert Debré, Paris (75)
- Pr Cécile Badoual, Anatomopathologie, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris (75)
- Pr Olivier Picone, Obstétrique, Hôpital Louis Mourier, Colombes (92)
- Pr Robert Cohen, Infectiologie, CHI de Créteil (94)
- Dr Hélène Péré, Hôpital Européen Georges Pompidou, Hôpital Paul Brousse, Paris (75)
- Dr Marie-Aliette Dommergues, Pédiatre, Le Chesnay (78)
- Mme Eloïse Baillot, Association Vaincre PRR

- Mme Giulia Barina, Association Vaincre PRR
- Mme Eloïse Bories, Association Vaincre PRR
- Dr Colette Petit Le Bâcle, Association Vaincre PRR
- Mme Carmen Vernet, Association Vaincre PRR
- Mme Myriam de Chalendar, Filière de Santé Maladies Rares des malformations de la tête, du cou et des dents (TETECOU)

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur les PRR ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site Internet de la Filière TETECOU.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Date	Type de réunion	Objectif
Décembre 2018-octobre 2019	Réunions en présentiel Echanges par mails	Cadrage du PNDS Constitution du groupe de travail (rédacteurs et relecteurs) Identification des publications clé
Octobre-décembre 2019		Revue exhaustive de la littérature Elaboration de la 1 ^{ère} version du plan
Décembre 2019	Echanges par mails	Elaboration de la 2 ^e version du plan Sélection des articles à inclure par le coordonnateur du PNDS
Janvier 2020	Echanges par mails	Révision du plan et sélection des articles à inclure par l'ensemble du groupe de travail
Février-août 2020		Elaboration de la 1 ^{ère} version de l'argumentaire
Août-septembre 2020	Echanges par mails	Relecture de la 1 ^{ère} version de l'argumentaire par les experts
Septembre-octobre 2020		Intégration des corrections Elaboration de la 2 ^e version de l'argumentaire
Octobre 2020	Réunions téléphoniques Echanges par mails	Correction de la 2 ^e version de l'argumentaire par le coordonnateur du PNDS
Octobre-novembre 2020		Intégration des corrections Elaboration de la 3 ^e version de l'argumentaire

Novembre 2020-août 2021	Echanges mails	par	Correction de la 3 ^e version de l'argumentaire par les experts
Février-août 2021	Echanges mails	par	Intégration des corrections Elaboration de la 4 ^e puis 5 ^e version de l'argumentaire
Octobre-décembre 2021	Echanges mails	par	Correction de la 5 ^e version de l'argumentaire par le coordonnateur du PNDS
Décembre 2021			Intégration des corrections Elaboration de la 6 ^e version de l'argumentaire
Décembre 2021-janvier 2022	Echanges mails	par	Correction de la 6 ^e version de l'argumentaire par les experts et l'association
Février-mars 2022			Intégration des corrections Elaboration de la 7 ^e version de l'argumentaire
Mars-juin 2022	Echanges mails	par	Correction de la 7 ^e version de l'argumentaire par le coordonnateur du PNDS
Juillet-septembre 2022			Intégration des corrections Elaboration de la 8 ^e version de l'argumentaire
Septembre-octobre 2022	Echanges mails	par	Correction de la 8 ^e version de l'argumentaire par le coordonnateur du PNDS et l'association
Octobre-novembre 2022			Intégration des corrections Elaboration de la 9 ^e version de l'argumentaire
Novembre 2022			Elaboration de la 1 ^e version du texte du PNDS et de la synthèse pour le médecin traitant
Novembre 2022	Echanges mails	par	Correction de la 9 ^e version de l'argumentaire, la 1 ^e version du texte du PNDS et de la synthèse pour le médecin traitant, par le coordonnateur du PNDS
Novembre 2022			Intégration des corrections Elaboration de la 9 ^e version de l'argumentaire, la 2 ^e version du texte du PNDS et de la synthèse pour le médecin traitant
Novembre 2022	Echanges mails	par	Finalisation du PNDS

Annexe 3 : Score de Derkay et Wiatrak

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

Total Clinical Score (Questions 1 through 4) = _____

Figure 3 : Score clinique (42).

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

LARYNX:

Epiglottis:	Lingual surface___	Laryngeal surface___
Aryepiglottic folds:	Right___	Left___
False vocal cords:	Right___	Left___
True vocal cords	Right___	Left___
Arytenoids:	Right___	Left___
Anterior commissure	_____	
Posterior commissure	_____	
Subglottis	_____	

TRACHEA:

Upper one-third_____

Middle one-third_____

Lower one-third_____

Bronchi: Right___ Left___

Tracheotomy stoma_____

OTHER:

Nose_____

Palate_____

Pharynx_____

Esophagus_____

Lungs_____

Other_____

Total Anatomical Score _____

Figure 4 : Score anatomique (42).

Total Score = Total Anatomical Score plus Total Clinical Score.

Annexe 4 : Echelle Derkay/Coltera

PATIENTS INITIALS : _____ DATE OF SURGERY _____ SURGEON _____

PATIENT ID # _____ INSTITUTION _____

1. How long since the last papilloma surgery? _____ days _____ weeks _____ months
 _____ years _____ don't know
 _____ this is the child's first surgery
2. Counting today's surgery, how many papilloma surgeries in the past 12 months? _____
3. Describe the patient's voice today :
 normal _____ (0) abnormal _____ (1) aphonic _____ (2)
4. Describe the patient's stridor today :
 absent _____ (0) present with activity _____ (1) present at rest _____ (2)
5. Describe the urgency of today's intervention :
 scheduled _____ (0) elective _____ (1) urgent _____ (2) emergent _____ (3)
6. Describe today's level of respiratory distress :
 none _____ (0) mild _____ (1) mod _____ (2) severe _____ (3) extreme _____ (4)

Total score of questions 3 – 6 = _____

LARYNX

Epiglottis		
	Lingual surface _____	Laryngeal surface _____
Aryepiglottic folder : Right _____		Left _____
False vocal cords : Right _____		Left _____
True vocal cords : Right _____		Left _____
Arytenoids : Right _____		Left _____
Anterior commissure _____		Posterior commissure _____
Subglottis _____		

TRACHEA :

Upper one-third _____
 Middle one-third _____
 Lower one-third _____
 Bronchi : Right _____ Left _____
 Tracheotomy stoma _____

OTHER :

Nose _____
 Palate _____
 Pharynx _____
 Esophagus _____
 Lungs _____
 Other _____

TOTAL SCORE ALL SITES : _____ TOTAL CLINICAL SCORE : _____

Références bibliographiques

1. Donne AJ, Keltie K, Cole H, Sims AJ, Patrick H, Powell S. Prevalence and management of recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in the UK: cross-sectional study. *Clin Otolaryngol* 2017;**42**:86–91.
2. Novakovic D, Cheng ATL, Baguley K, Walker P, Harrison H, Soma M, Malloy M, Brotherton JML. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: 10-year audit and Australian prevalence estimates. *Laryngoscope* 2016;**126**:2827–2832.
3. Marsico M, Mehta V, Chastek B, Liaw K-L, Derkay C. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis* 2014;**41**:300–305.
4. Makiyama K, Hirai R, Matsuzaki H, Ikeda M. Assessment of Human Papilloma Virus Infection in Adult Laryngeal Papilloma Using a Screening Test. *Journal of Voice* 2013;**27**:230–235.
5. Velyvyte D, Laiskonis A, Uloza V, Gozdzicka-Jozefiak A. [Prevalence of papillomavirus infection among patients with laryngeal papillomatosis and the effects of some risk factors on the persistence of papillomaviruses in the upper respiratory tract]. *Medicina (Kaunas)* 2002;**38**:499–504.
6. Derkay CS. Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas: A Preliminary Report. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 1995;**121**:1386–1391.
7. Derkay CS, Bluher AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2019;**52**:669–679.
8. Bois E, Carlevan M, Teissier N. Papillomatose respiratoire récurrente juvénile. *Perfectionnement en Pédiatrie* 2019;**2**:130–135.
9. Fortes HR, Ranke FM von, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochegger B, Souza CA, Marchiori E. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med* 2017;**126**:116–121.
10. Lawlor C, Balakrishnan K, Bottero S, Boudewyns A, Campisi P, Carter J, Cheng A, Cocciaglia A, DeAlarcon A, Derkay C, Fayoux P, Hart C, Hartnick C, LeBoulanger N, Moreddu E, Muntz H, Nicollas R, Peer S, Pransky S, Rahbar R, Russell J, Rutter M, Seedat R, Sidell D, Smith R, Soma M, Strychowsky J, Thompson D, Triglia J-M, Trozzi M, Wyatt M, Zalzal G, Zur KB, Nuss R. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG): Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019;**128**:109697.
11. Awad R, Shamil E, Aymat-Torrente A, Gibbins N, Harris S. Management of laryngeal papillomatosis using coblation: another option of surgical intervention. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;**276**:793–800.
12. Mitsumoto GL, Bernardi FDC, Paes JF, Villa LL, Mello B, Pozzan G. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement and carcinomatous transformation. *Autops Case Rep* 2018;**8**:e2018035.
13. Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1998;**108**:935–937.

14. Tran MN, Galt L, Bashirzadeh F. Recurrent respiratory papillomatosis: the role of cidofovir. *Respirol Case Rep* 2018;**6**:e00371.
15. Orphanet: Papillomatose respiratoire récurrente https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=60032 (29 September 2020)
16. Taliencio S, Cespedes M, Born H, Ruiz R, Roof S, Amin MR, Branski RC. Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: a review of disease pathogenesis and implications for patient counseling. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;**141**:78–83.
17. Formánek M, Komínek P, Jančatová D, Staníková L, Tomanová R, Vaculová J, Urík M, Šlapák I, Zeleník K. Laryngopharyngeal Reflux Is a Potential Risk Factor for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Biomed Res Int* 2019;**2019**:1463896.
18. Rasmussen ER, Schnack DT, Jørvik AS, Raja AA, Olsen CH, Homøe P. Long-term follow-up and outcome in patients with recurrent respiratory laryngeal papillomatosis. *Dan Med J* 2017;**64**.
19. Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Slagter-Menkema L, Hemel BM van, Laan BFAM van der, Heuvel ER van den, Dijkers FG, Schuurink EMD. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. *Head Neck* 2015;**37**:1625–1632.
20. Intakorn P, Sonswan N. Human papillomatosis genotyping and severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *J Med Assoc Thai* 2014;**97 Suppl 6**:S136-141.
21. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, Kim SM, Kim YH, Park C-W, Song YS. Risk of vertical transmission of human papillomavirus throughout pregnancy: a prospective study. *PLoS ONE* 2013;**8**:e66368.
22. Sinclair KA, Woods CR, Kirse DJ, Sinal SH. Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics* 2005;**116**:815–825.
23. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Swarnavel S, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Human Papillomavirus Prevalence and Types in Newborns and Parents: Concordance and Modes of Transmission. *Sexually Transmitted Diseases* 2004;**31**:57–62.
24. Wilcox LJ, Hull BP, Baldassari CM, Derkay CS. Diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;**33**:1283–1284.
25. Chatzistamatiou K, Sotiriadis A, Agorastos T. Effect of mode of delivery on vertical human papillomavirus transmission - A meta-analysis. *J Obstet Gynaecol* 2016;**36**:10–14.
26. Sanchez GI, Jaramillo R, Cuello G, Quintero K, Baena A, O'Byrne A, Reyes AJ, Santamaria C, Cuello H, Arrunategui A, Cortez A, Osorio G, Reina JC, Quint WGV, Muñoz N. Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia. *Head Neck* 2013;**35**:229–234.
27. Park H, Lee SW, Lee IH, Ryu HM, Cho AR, Kang YS, Hong SR, Kim SS, Seong SJ, Shin SM, Kim TJ. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Viol J* 2012;**9**:80.

28. Masson E. Papillomatose respiratoire récurrente juvénile. *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/1298793/papillomatose-respiratoire-recurrente-juvenile> (17 March 2022)
29. Hallmo P, Naess O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;**248**:425–427.
30. Niyibizi J, Rodier C, Wassef M, Trottier H. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2014;**78**:186–197.
31. Reyes LM, Aguilar JL, Villamor P, De La Torre C, Álvarez A, Mantilla E, Álvarez-Neri H. Clinical and sociodemographic characteristics associated with disease severity in juvenile recurrent respiratory papillomatosis: A study of 104 patients in a tertiary care pediatric hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018;**108**:63–66.
32. Fisher CP, Romak JJ, Benito DA, Sataloff RT. Diverse Endoscopic Techniques for Diagnosing Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ear Nose Throat J* 2019;**98**:473–474.
33. Rey Caro DG, Rey Caro EP, Rey Caro EA. Chromoendoscopy associated with endoscopic laryngeal surgery: a new technique for treating recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice* 2014;**28**:822–829.
34. Ahn J, Bishop JA, Roden RBS, Allen CT, Best SRA. The PD-1 and PD-L1 pathway in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2018;**128**:E27–E32.
35. Rabah R, Sakr W, Thomas R, Lancaster WD, Gregoire L. Human papillomavirus type, proliferative activity, and p53: potential markers of aggressive papillomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 2000;**124**:721–724.
36. Lépine C, Klein P, Voron T, Mandavit M, Berrebi D, Outh-Gauer S, Péré H, Tournier L, Pagès F, Tartour E, Le Meur T, Berlemont S, Teissier N, Carlevan M, Leboulanger N, Galmiche L, Badoual C. Histological Severity Risk Factors Identification in Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: How Immunohistochemistry and AI Algorithms Can Help? *Front Oncol* 2021;**11**:596499.
37. Lépine C, Voron T, Berrebi D, Mandavit M, Nervo M, Outh-Gauer S, Péré H, Tournier L, Teissier N, Tartour E, Leboulanger N, Galmiche L, Badoual C. Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Aggressiveness: In Situ Study of the Level of Transcription of HPV E6 and E7. *Cancers (Basel)* 2020;**12**:2836.
38. Harshad PL, Pujari V, Channappa NM, Anandaswamy TC. Anesthesia management in a child with laryngeal papilloma causing near complete airway obstruction. *Saudi J Anaesth* 2015;**9**:86–88.
39. Parker LA, Kunduk M, Blouin D, Adkins L, McWhorter AJ. Voice Outcomes Following Multiple Surgeries for Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Journal of Voice* 2019.
40. Hu L, Benedict PA, Garber D, Wang B, Amin MR, Branski RC. Laryngeal distribution of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: A longitudinal study. *Laryngoscope* 2019;**129**:1993–1997.
41. Tan Wen Sheng B, Wong P, Teo Ee Hoon C. Transoral robotic excision of laryngeal papillomas with Flex® Robotic System - A novel surgical approach. *Am J Otolaryngol* 2018;**39**:355–358.

42. Benboujja F, Bowe S, Boudoux C, Hartnick C. Utility of Optical Coherence Tomography for Guiding Laser Therapy Among Patients With Recurrent Respiratory Papillomatosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;**144**:831–837.
43. Cui W, Xu W, Yang Q, Hu R. Clinical features and surgical treatment for Chinese juvenile onset current respiratory papillomatosis (JORRP). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;**274**:925–929.
44. Hu H-C, Lin S-Y, Hung Y-T, Chang S-Y. Feasibility and Associated Limitations of Office-Based Laryngeal Surgery Using Carbon Dioxide Lasers. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;**143**:485–491.
45. Kono T, Yabe H, Uno K, Saito K, Ogawa K. Multidimensional vocal assessment after laser treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2017;**127**:679–684.
46. Papaspyrou G, Schick B, Papaspyrou S, Eivazi B, Al Kadah B. Retrospective analysis of laser vs other therapeutic modalities for laryngeal papillomatosis: European multicenter study. *J BUON* 2016;**21**:1274–1278.
47. Shamim F, Raza D, Ikram M. LASER Treatment of Laryngeal Papillomatosis in a Young Child: Anaesthetic and Surgical Management. *J Coll Physicians Surg Pak* 2015;**25**:698–699.
48. Murono S, Nakanishi Y, Tsuji A, Endo K, Kondo S, Wakisaka N, Yoshida H, Yoshizaki T. Trends in the management of recurrent respiratory papillomatosis in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2015;**42**:218–220.
49. Kuet M-L, Pitman MJ. Photoangiolytic Laser Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Scaled Assessment. *Journal of Voice* 2013;**27**:124–128.
50. Bo L, Wang B, Shu S-Y. Anesthesia management in pediatric patients with laryngeal papillomatosis undergoing suspension laryngoscopic surgery and a review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011;**75**:1442–1445.
51. Primov-Fever A, Madgar O. Surgery for adult laryngeal papillomatosis. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2019;**30**:264–268.
52. Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrka L. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2018;**3**:22–34.
53. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008;**118**:1236–1247.
54. Bower CM, Waner M, Flock S, Schaeffer R. Flash pump dye laser treatment of laryngeal papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;**107**:1001–1005.
55. McMillan K, Shapshay SM, McGilligan JA, Wang Z, Rebeiz EE. A 585-nanometer pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas: preliminary report. *Laryngoscope* 1998;**108**:968–972.
56. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, Freeman MW, Halvorsen Y-D, Hillman RE. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;**120**:627–634.

57. Katsuta T, Miyaji Y, Offit PA, Feemster KA. Treatment With Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: Case Report and Review of the Literature. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2017;**6**:380–385.
58. Lieder A, Khan MK, Lippert BM. Photodynamic therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD009810.
59. Papaioannou V-A, Lux A, Voigt-Zimmermann S, Arens C. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis: Retrospective analysis of juvenile and adult cases. *HNO* 2018;**66**:7–15.
60. Best SR, Mohr M, Zur KB. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A national survey. *Laryngoscope* 2017;**127**:2225–2229.
61. Zur KB, Fox E. Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryngotracheal papillomatosis in a child. *Laryngoscope* 2017;**127**:1538–1542.
62. Carnevale C, Ferrán-De la Cierva L, Til-Pérez G, Peña-Zarza JA, Osona-Rodriguez B, Martinez-Lozano J, Sarría-Echegaray P, Arancibia-Tagle D, Tomás-Barberán M. Safe use of systemic bevacizumab for respiratory recurrent papillomatosis in two children. *Laryngoscope* 2019;**129**:1001–1004.
63. Murono S, Nakanishi Y, Tsuji A, Endo K, Kondo S, Wakisaka N, Yoshizaki T. Intralesional cidofovir injection for recurrent respiratory papillomatosis in Japan. *Auris Nasus Larynx* 2016;**43**:541–545.
64. Sidell DR, Nassar M, Cotton RT, Zeitels SM, Alarcon A de. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;**123**:214–221.
65. Tjon Pian Gi REA, Ilmarinen T, Heuvel ER van den, Aaltonen LM, Andersen J, Brunings JW, Chirila M, Dietz A, Ferran Vilà F, Friedrich G, Gier HHW de, Golusinski W, Graupp M, Hantzakos A, Horcasitas R, Jackowska J, Koelmel JC, Lawson G, Lindner F, Remacle M, Sittel C, Weichbold V, Wierzbicka M, Dikkers FG. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;**270**:1679–1687.
66. Graupp M, Gugatschka M, Kiesler K, Reckenzaun E, Hammer G, Friedrich G. Experience of 11 years use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;**270**:641–646.
67. Mikolajczak S, Quante G, Weissenborn S, Wafaisade A, Wieland U, Lüers JC, Klussmann JP, Beutner D. The impact of cidofovir treatment on viral loads in adult recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;**269**:2543–2548.
68. Jackowska J, Piersiala K, Klimza H, Wierzbicka M. Outcomes of bevacizumab and cidofovir treatment in HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis - review of the literature. *Otolaryngol Pol* 2018;**72**:1–8.
69. San Giorgi MRM, Helder HM, Lindeman R-JS, Bock GH de, Dikkers FG. The association between gastroesophageal reflux disease and recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *Laryngoscope* 2016;**126**:2330–2339.

70. Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, Turchetta R, Pagliuca G, DE Vincentiis M. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;**34**:375–381.
71. Les antiviraux pour la papillomatose respiratoire récurrente | Cochrane https://www.cochrane.org/fr/CD005053/ENT_les-antiviraux-pour-la-papillomatose-respiratoire-recurrente (10 August 2022)
72. Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;**265**:871–879.
73. Inglis AF. Cidofovir and the Black Box Warning. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;**114**:834–835.
74. Nodarse-Cuní H, Iznaga-Marín N, Viera-Alvarez D, Rodríguez-Gómez H, Fernández-Fernández H, Blanco-López Y, Viada-González C, López-Saura P, Cuban Group for the Study of Interferon in Recurrent Respiratory Papillomatosis. Interferon alpha-2b as adjuvant treatment of recurrent respiratory papillomatosis in Cuba: National Programme (1994-1999 report). *The Journal of Laryngology and Otology* 2004;**118**:681–687.
75. Healy GB, Gelber RD, Trowbridge AL, Grundfast KM, Ruben RJ, Price KN. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with human leukocyte interferon. Results of a multicenter randomized clinical trial. *N Engl J Med* 1988;**319**:401–407.
76. Maturo S, Tse SM, Kinane TB, Hartnick CJ. Initial experience using propranolol as an adjunctive treatment in children with aggressive recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011;**120**:17–20.
77. Jackowska J, Wojnowski W, Hashimoto A, Małaczyńska B, Piersiala K, Świdziński P, Wiskirska-Woźnica B, Wierzbicka M. Voice improvement in patients with recurrent respiratory papillomatosis after combined treatment with cidofovir and CO2 laser surgery. *Lasers Med Sci* 2019;**34**:1433–1440.
78. Karatayli-Ozgursoy S, Bishop JA, Hillel A, Akst L, Best SRA. Risk Factors for Dysplasia in Recurrent Respiratory Papillomatosis in an Adult and Pediatric Population. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016;**125**:235–241.
79. Dippold S, Becker C, Nusseck M, Richter B, Echternach M. Narrow Band Imaging: A Tool for Endoscopic Examination of Patients With Laryngeal Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2015;**124**:886–892.
80. Knepper BR, Eklund MJ, Braithwaite KA. Malignant degeneration of pulmonary juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Radiol* 2015;**45**:1077–1081.
81. Can NT, Tretiakova MS, Taxy JB. Natural History and Malignant Transformation in Recurrent Respiratory Papillomatosis: Human Papillomavirus (HPV), Dysplasia and an Autopsy Review. *Fetal Pediatr Pathol* 2015;**34**:80–90.
82. Davids T, Muller S, Wise JC, Johns MM, Klein A. Laryngeal papillomatosis associated dysplasia in the adult population: an update on prevalence and HPV subtyping. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;**123**:402–408.
83. Loizou C, Laurell G, Lindquist D, Olofsson K. Voice and quality of life in patients with recurrent respiratory papillomatosis in a northern Sweden cohort. *Acta Otolaryngol* 2014;**134**:401–406.

84. Lin HW, Richmon JD, Emerick KS, Venecia RK de, Zeitels SM, Faquin WC, Lin DT. Malignant transformation of a highly aggressive human papillomavirus type 11-associated recurrent respiratory papillomatosis. *Am J Otolaryngol* 2010;**31**:291–296.
85. Sajan JA, Kerschner JE, Merati AL, Osipov V, Szabo S, Blumin JH. Prevalence of dysplasia in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;**136**:7–11.
86. Blumin JH, Handler EB, Simpson CB, Osipov V, Merati AL. Dysplasia in Adults with Recurrent Respiratory Papillomatosis: Incidence and Risk Factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009;**118**:481–485.
87. Yiu Y, Fayson S, Smith H, Matrka L. Implementation of Routine HPV Vaccination in the Management of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019;**128**:309–315.
88. Hirai R, Makiyama K, Matsuzaki H, Oshima T. Gardasil Vaccination for Recurrent Laryngeal Papillomatosis in Adult Men Second Report: Negative Conversion of HPV in Laryngeal Secretions. *J Voice* 2018;**32**:488–491.
89. Mauz PS, Schäfer FA, Iftner T, Gonser P. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis - a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis* 2018;**18**:343.
90. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, Harrison H, Black R, Perry C, Vijayasekaran S, Wabnitz D, Burns H, Tabrizi SN, Garland SM, Elliott E, Brotherton JML. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis After Implementation of a National HPV Vaccination Program. *J Infect Dis* 2018;**217**:208–212.
91. Matsuzaki H, Makiyama K, Hirai R, Suzuki H, Asai R, Oshima T. Multi-Year Effect of Human Papillomavirus Vaccination on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope* 2019.
92. Wang Y, Dai P-D, Zhang T-Y. Experimental research on the therapeutic effect of MMR vaccine to juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019;**276**:801–803.
93. Meacham RK, Thompson JW. Comparison of cidofovir and the measles, mumps, and rubella vaccine in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ear Nose Throat J* 2017;**96**:69–74.
94. Hermann JS, Weckx LY, Monteiro Nürnberger J, Santos Junior GFD, Campos Pignatari AC, Nagata Pignatari SS. Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;**83**:94–98.
95. Gnagi SH, Gnagi FT, Schraff SA, Hinni ML. Human Papillomavirus Vaccination Counseling in Pediatric Training: Are We Discussing Otolaryngology-Related Manifestations? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;**155**:87–93.
96. Matys K, Mallary S, Bautista O, Vuocolo S, Manalastas R, Pitisuttithum P, Saah A. Mother-infant transfer of anti-human papillomavirus (HPV) antibodies following vaccination with the quadrivalent HPV (type 6/11/16/18) virus-like particle vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2012;**19**:881–885.

97. Young DL, Moore MM, Halstead LA. The Use of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine (Gardasil) as Adjuvant Therapy in the Treatment of Recurrent Respiratory Papilloma. *Journal of Voice* 2015;**29**:223–229.
98. Zhang Q, Wu WX. Separate and synergistic effect of progesterone and estradiol on induction of annexin 2 and its interaction protein p11 in pregnant sheep myometrium. *Journal of Molecular Endocrinology* **38**:441–454.
99. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Archives of Disease in Childhood* 2011;**96**:476–477.
100. Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. Juvenile Larynxpapillomatose – Impfung mit dem polyvalenten Spaltimpfstoff Gardasil®. *Laryngorhinootologie* 2008;**87**:796–799.
101. Pashley NRT. Can Mumps Vaccine Induce Remission in Recurrent Respiratory Papilloma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;**128**:783.
102. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS, Dyrvig A-K, Wehberg S, Chirilă M, Godballe C. Therapeutic Use of the Human Papillomavirus Vaccine on Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis* 2019;**219**:1016–1025.
103. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, Lindsay BR, Kuter BJ, Perez G, Dominiak-Felden G, Saah AJ, Drury R, Das R, Velicer C. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clinical Infectious Diseases* 2016;**63**:519–527.
104. Shah KV. A Case for Immunization of Human Papillomavirus (HPV) 6/11–Infected Pregnant Women With the Quadrivalent HPV Vaccine to Prevent Juvenile-Onset Laryngeal Papilloma. *The Journal of Infectious Diseases* 2014;**209**:1307–1309.
105. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Am J Transplant* 2019;**19**:3202–3206.
106. Kurosawa M, Sekine M, Yamaguchi M, Kudo R, Hanley SJB, Hara M, Adachi S, Ueda Y, Miyagi E, Ikeda S, Yagi A, Enomoto T. Long-Term Effects of Human Papillomavirus Vaccination in Clinical Trials and Real-World Data: A Systematic Review. *Vaccines (Basel)* 2022;**10**:256.
107. Hočevar-Boltežar I, Matičič M, Sereg-Bahar M, Gale N, Poljak M, Kocjan B, Zargi M. Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;**271**:3255–3262.
108. Chirilă M, Bolboacă SD. Clinical efficiency of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;**271**:1135–1142.
109. Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? *Gynecol Oncol* 2013;**130**:264–268.

110. Lei J, Yu W, Yuexin L, Qi C, Xiumin S, Tianyu Z. Topical measles-mumps-rubella vaccine in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: results of a preliminary randomized, controlled trial. *Ear Nose Throat J* 2012;**91**:174–175.
111. San Giorgi MRM, Aaltonen L-M, Rihkanen H, Tjon Pian Gi REA, Laan BFAM van der, Hoekstra-Weebers JEHM, Dikkers FG. Quality of life of patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2017;**127**:1826–1831.
112. Helmrich G, Stubbs TM, Stoerker J. Fatal maternal laryngeal papillomatosis in pregnancy: a case report [corrected]. *Am J Obstet Gynecol* 1992;**166**:524–525.
113. Medeiros LR, Ethur AB de M, Hilgert JB, Zanini RR, Berwanger O, Bozzetti MC, Mylius LC. Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saúde Pública* 2005;**21**:1006–1015.
114. Tseng C. Perinatal Transmission of Human Papillomavirus in Infants: Relationship Between Infection Rate and Mode of Delivery. *Obstetrics & Gynecology* 1998;**91**:92–96.
115. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;**101**:645–652.
116. Scurry WC, McGinn JD. Recurrent respiratory papillomatosis in pregnancy: a case of emergent airway management. *Ear Nose Throat J* 2008;**87**:E8-11.