

Année universitaire 2001-2002

Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'Etudes Spécialisées  
d'Oto-rhino-laryngologie.

# **LA PAPILOMATOSE LARYNGEE**

Mémoire présenté par Franck Jégoux  
soutenu le 15 mars 2002

Membres du jury

Mr le Pr. BEAUVILLAIN DE MONTREUIL

Mr le Pr. BEUTTER

Mr le Pr. BORDURE

Mr le Pr. BOURDINIÈRE

Mr le Pr. DUBIN

Mr le Pr. FONTANEL

Mr le Pr. JEZEQUEL

Mr le Pr. KLOSSEK

Mr le Pr. LECLECH

Mr le Pr. ROBIER



## TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>GENERALITES</b> .....	<b>5</b>
2.1	HISTORIQUE .....	5
2.2	DÉFINITIONS.....	5
2.3	ÉPIDÉMIOLOGIE.....	6
2.4	ASPECTS CLINIQUES.....	6
2.5	MODES ÉVOLUTIFS.....	9
2.6	HPV .....	9
2.6.1	généralités.....	9
2.6.2	Relation entre HPV génital et oral , transmission et contagiosité .....	10
2.7	TRAITEMENTS.....	11
2.7.1	laser .....	12
2.7.2	microchirurgie.....	13
2.7.3	PDT .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
2.7.4	Radiothérapie.....	15
2.7.5	Indole-3-carbinol (I3C) et ses dérivés [diindolylmethane (DIM)] .....	15
2.7.6	interferon .....	16
2.7.7	Immunothérapie par vaccin .....	17
2.7.8	Antiviraux.....	18
2.7.9	13-cis retinoic acid and other retinoids .....	19
2.7.10	Injection intralésionnel du vaccin ourlien .....	19
2.7.11	Antimétabolites.....	19
2.7.12	Autres traitements .....	20
2.8	PAPILLOMATOSES, ASSOCIATIONS ET INTERNET .....	20
<b>3</b>	<b>PRESENTATION DE LA SERIE</b> .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DÉFINI.</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>38</b>

# 1 INTRODUCTION

La papillomatose laryngée est une affection récidivante d'origine virale causée par HPV et responsable de lésions bénignes d'allure papillomateuse pouvant toucher tout l'axe respiratoire et digestif. Si elle est la lésion bénigne la plus fréquente du larynx de l'enfant, cette affection survient aussi fréquemment chez l'adulte. Bien qu'histologiquement bénigne, cette maladie engendre un risque vital du fait de son potentiel obstructif et dégénératif. Son évolution est essentiellement marquée par les récurrences de papillomes malgré les traitements itératifs aboutissant à des séquelles fonctionnelles et une frustration chirurgicale.

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

A partir d'une série de 15 cas, nous proposons de faire le point sur les avancées étiopathogéniques de cette affection et de discuter la valeur et la place des nombreux traitements proposés pour sa prise en charge.

## **2 GENERALITES**

### **2.1 Historique**

Aux "verruës dans la gorge" décrites par Marcellus Donnalus au XVII ème siècle, Sir Morell Mackensie préféra le terme de papillomatose en 1871.

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

### **2.2 Définitions**

Le papillome se définit histologiquement. Il s'agit d'une prolifération tumorale bénigne d'un epithelium malpighien. En d'autres termes d'une hyperplasie papillomateuse hyperkératosique ou encore papillomatose cornée. Ils se présentent comme une expansion exophytique d'un épithélium pavimenteux stratifié et kératinisé recouvrant un axe fibrovasculaire. L'épithélium de surface peut présenter différents degrés d'hyperplasie, de dysplasie ou de dyskératoses [1, 2]. L'identification de koilocytes (cellules vacuolées avec des inclusions cytoplasmiques claires) témoins de l'infection virale est quasi-constante [2].

La papillomatose est une affection d'origine virale caractérisée par de multiples papillomes récidivants. De nombreux termes sont employés pour qualifier les papillomatoses respiratoires. Selon que le critère choisi est la localisation, l'âge ou le mode évolutif, on peut trouver : papillomatose orale floride, papillomatose juvénile, papillomatose juvénile de l'adulte, papillomes cornés, papillomatose laryngée, papillomatose respiratoire. Chez les anglophones ces différents termes sont retrouvés et notamment: Juvenile Onset Respiratory Recurrent Papillomatosis (JORRP) qui s'oppose à l'Adult Onset RRP (AORRP) [3]. La terminologie classique franco- ou anglophone mélange donc des critères histologique, évolutif et d'âge de survenue créant une confusion de classification.

Des termes plus simples comme « Recurrent respiratory papillomatosis » [4-6] ou « papillomatose laryngée » [7] semblent parfois préférés mais sont plus fréquents chez les anglophones.

### **2.3 épidémiologie**

La papillomatose laryngée est une affection rare. Son incidence est estimée à 4,3 pour 100000 aux USA et à 3,6 pour 100000 au Danemark [5, 8]. En France, si elle prédomine encore chez l'enfant, Traissac a bien montré que l'incidence de la papillomatose de l'adulte était en augmentation [9].

Les âges rapportés vont du premier jour de vie à 84 ans [5]. Le pic d'âge chez l'enfant est entre 2 et 4 ans et chez l'adulte entre 20 et 40 ans.

Les papillomatoses atteignent les deux sexes de façon équivalente chez l'enfant mais prédominent chez l'homme à partir de 30 ans. Shah et al ont retrouvé un ratio de 123 :122 chez l'enfant et de 54 :14 à partir de trente ans [10].

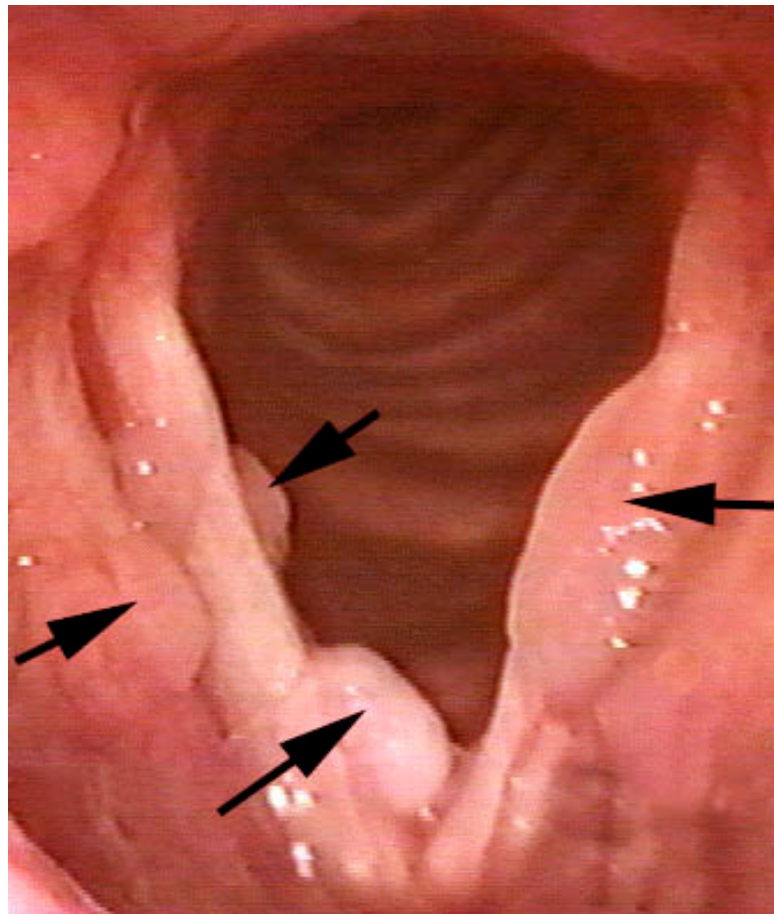
### **2.4 Aspects cliniques**

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

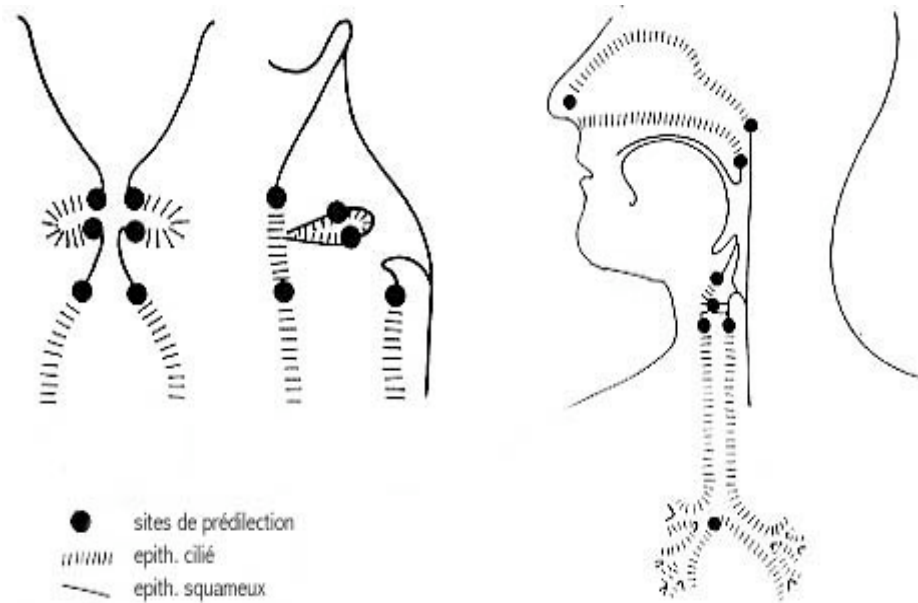
L'examen au miroir laryngé montre des lésions d'aspect verruqueux ou papillomateux (**Figure 1**). Pour le diagnostic de cette lésion sessile et dont la couleur est celle de la muqueuse adjacente, l'examen au miroir est moins performant que la laryngoscopie directe au fibroscope elle même moins performante que l'endoscopie rigide sous anesthésie générale [11]. Cet examen doit être réalisé avec de grandes précautions pour déceler les petites lésions cachées et ne pas créer de traumatismes. Le diagnostic de petits papillomes n'est pas toujours aisé, notamment lorsqu'ils se situent sur la face inférieure des cordes vocales. Par ailleurs, toute irritation muqueuse doit être évitée afin de ne pas induire des lésions de papillomatose iatrogène. En effet les traumatismes de la muqueuse infectée par le virus HPV entraînent une métaplasie de celle-ci et un risque accru d'apparition de papillomes [12].

Les papillomes ne se répartissent pas de façon aléatoire mais préférentiellement au niveau des jonctions entre l'épithélium squameux et l'épithélium respiratoire cilié (**Figure 2**) et les zones de métaplasie induites par des traumatismes [4, 12]. Toutes les localisations respiratoires et digestives hautes sont possibles (**Figure 3**) mais le larynx est atteint dans 97,9% alors que les atteintes pulmonaires ne se voient que dans 2,5% des cas [12]. Les sites laryngés prédominants sont la margelle laryngée, la partie moyenne de la face laryngée de l'épiglotte, le ventricule et la surface inférieure de la corde vocale. Ces sites sont tous des jonctions squamo-ciliaires.

Ceci implique que l'examen doit être particulièrement attentif dans ces zones et que tout traumatisme de ces jonctions peut se traduire par une métaplasie et donc une apparition iatrogène de papillomes [12].



**Figure 1.** Papillomes de l'étage glottique.



**Figure 2.** Sites de prédilection des papillomes  
(D'après Kashima).

	Nombre de patients par site	Nombre total de patients	Fréquence (%)
Vestibule nasal	7	269	<b>2.6</b>
Nasopharynx	8	269	<b>3</b>
Palais	37	359	<b>10.3</b>
Epiglotte	6	52	<b>11.6</b>
Larynx	417	426	<b>97.9</b>
Trachée	37	339	<b>10.9</b>
Bronches	20	385	<b>5.2</b>
Poumons	13	515	<b>2.5</b>

**Figure 3.** Sites de prédilection des papillomes.  
Méta-analyse d'après Kashima.

## **2.5 Modes évolutifs**

L'évolution des papillomatoses est variable et peu prévisible. Elle est marquée à la fois par les symptômes dûs à la présence des papillomes et ceux dûs aux séquelles des interventions successives. Les papillomatoses laryngées peuvent évoluer sur un mode lent, donnant lieu parfois à de véritables rémissions. Toute la gravité de cette affection est liée aux formes agressives. Certains patients peuvent bénéficier de plus de 50 interventions dans leur vie avec des intervalles parfois inférieurs à un mois. Le risque obstructif est toujours présent et la trachéotomie est parfois nécessaire. La papillomatose peut disséminer à tout l'arbre respiratoire jusqu'aux alvéoles pulmonaires. Enfin, elles peuvent évoluer vers la dégénérescence maligne.

## **2.6 HPV**

### **2.6.1 généralités**

Le virus HPV est un virus de petite taille à ADN. Il présente une spécificité d'espèce et ne se développe qu'au sein de cellules de type épithélial. L'impossibilité de multiplier ce virus *in vitro* sur cultures de cellules n'a rendu possible leur étude qu'à partir des années 1970 grâce à la biologie moléculaire. La technique de détection de choix est la PCR, confirmée par hybridation par oligosonde marquée. A partir du début des années 1990, sa présence a été mise en évidence par microscopie électronique ou immunomarquages par anticorps dans différentes lésions : les condylomes acuminés (anal ou génital), les papillomes cutanés et muqueux, certains carcinomes. Il a également été mis en évidence chez des sujets sains tant au niveau génital qu'au niveau laryngé [10].

Environ 90 types d'HPV sont connus. Plus les numéros sont proches entre eux et plus les manifestations cliniques correspondantes sont similaires. Les deux types les plus fréquemment identifiés dans les papillomes laryngés sont les HPV 6 et 11. D'autres types ont été plus rarement mis en évidence : 16 [13] et 18 [14]. La relation précise entre l'HPV et l'apparition des papillomes n'est pas précisément connue. L'HPV est présent dans les muqueuses saines adjacentes [15, 16]. Il ne se développe que dans des cellules épithéliales particulières [17]. Il semble enfin que les papillomes se développent préférentiellement aux jonctions d'épithéliums stratifiés et ciliés ou sur des métaplasies, notamment induites par des traumatismes [12]. Ainsi d'autres facteurs interviendraient en plus de l'infection par l'HPV.

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

### **2.6.2 Relation entre HPV génital et oral , transmission et contagiosité**

Dès 1956, la relation entre infection génitale maternelle et papillomatose a été suggérée. Les types 6 et 11 sont les plus fréquemment rencontrés au niveau génital et sont responsables des condylomes acuminés. Cinquante pour cent des mères d'enfants atteints sont porteuses de lésions papillomateuses cervicovaginales alors que seulement 25% des femmes en âge de procréer ont des prélèvements positifs [18, 19]. De l'ADN viral est retrouvé dans le nasopharynx d'un tiers des enfants nés de mères infectées. Ces éléments plaident en faveur d'une transmission de la mère à l'enfant. Cependant Puranen et al ont montré que ces enfants ne développaient pas systématiquement de papillomatose et que celle-ci peut survenir en l'absence de tout symptôme ou lésion papillomateuse chez la mère [20]. Pour Shah et al seul 1% des enfants de mère infectée développent une papillomatose [21]. Néanmoins, le nombre d'enfants atteints nés par césarienne est de 0,9% [21], ce qui est bien inférieur à celui de la population générale de 9,17%. Sur une étude épidémiologique comparant une population de RRP et une population contrôle, Kashima [18] a montré que les enfants atteints de RRP étaient significativement plus fréquemment premier né, par voie naturelle, et de mère jeune que dans une population normale. Une étude de Bishai et al plaide en faveur de la césarienne systématique chez les femmes présentant des condylomes pour des raisons économiques [22]. Si cette conduite n'est pas celle adoptée en France, il n'en est pas moins que l'existence de lésions génitales expose à un risque accru de papillomatose respiratoire. Ces données suggèrent qu'une transmission hématogène transplacentaire est également possible.

Les profils épidémiologiques différents entre les papillomatoses de l'enfant et de l'adulte suggèrent des modes de transmission également différents [18]. Kashima et al ont montré que les adultes atteints de RRP avaient un plus grand nombre de partenaires sexuels et pratiquaient plus fréquemment des rapports oro-génitaux. Cependant Clarke et al, sur une étude prospective et comparative ont montré que l'incidence croissante des papillomatoses de l'adulte ne s'expliquait pas par celle des rapports oro-génitaux [23]. La contagiosité aérienne de ce virus n'a pas été démontrée et les papillomatoses respiratoires contrairement aux lésions

génitales, ne sont pas reconnues comme contagieuses par les groupes d'information américains. Cependant Hallmo rapporte le cas d'une papillomatose laryngée chez un médecin ayant traité plusieurs condylomes ano-génitaux par laser [24]. La présence d'ADN d'HPV a été mise en évidence dans le vaporisat obtenu lors du traitement laser de papillomes [25]. Abramson n'est pas parvenu à en détecter mais la méthodologie utilisée est critiquable [26]. Une grande prudence pour l'ensemble de l'équipe soignante semble donc nécessaire.

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

## **2.7 Traitements**

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

Deux types de traitements s'adressent aux papillomatoses. Les uns visent à supprimer les papillomes, dans le but de traiter les symptômes du patient ou éviter l'obstruction respiratoire, tout en ménageant la fonction laryngée et en évitant les séquelles cicatricielles. Les autres sont des traitements à visée curatrice s'adressant à l'infection par l'HPV.

De très nombreux traitements ont été proposés dans l'une ou l'autre de ces deux optiques et certains sont même anecdotiques du fait de leurs applications sporadiques, leur effets indésirables majeurs ou leur inefficacité. C'est le cas de la cryothérapie, les corticoïdes, la podophylline, les tétracyclines, la cautérisation, le formaldéhyde, les oestrogènes, les lymphokines, le lévamisole, les escharotiques, la calandine, le magnésium [17, 27].

Les traitements d'appoints itératifs reposant sur les excrèses des papillomes restent encore indispensables. Les plus utilisés et suscitant le plus de mises au point actuellement sont le laser, la microchirurgie et le microdébrideur, le laser-PDT. L'objectif des améliorations dans ce domaine est de réduire les risques cicatriciels iatrogènes, rançon de l'exérèse des papillomes.

Les traitements à but curateur qui visent l'infection à HPV tentent soit de diminuer l'activité virale, soit d'améliorer la tolérance (*ie* l'immunité) du patient à ce virus. Les

recherches actuelles sont portées sur l'Indol-3-Carbinol, l'Interferon, les vaccins et les « autovaccins », les antiviraux, l'acide 13-cis-rétinoïque.

### **2.7.1 laser**

Le laser est utilisé dans les papillomatoses depuis les années 1970.

Le laser CO<sub>2</sub> possède une longueur d'onde de 10600 nm et transforme la lumière en énergie thermique qui permet de traiter les tissus par vaporisation de l'eau qu'il contiennent. L'évolution technologique dans ce domaine a permis d'obtenir des tailles de spot minimales, de 0,25 mm pour une focale de 400 mm et 0,16 pour une focale de 250 mm. Jusque 1988 les tailles de spots n'étaient cependant pas inférieures à 0,8mm. Il peut être utilisé sur un mode de tir continu ou pulsé avec des tirs toutes les 0,01 à 0,1 secondes. Le mode pulsé évite une brûlure soutenue des tissus sous-jacents. La puissance utilisée s'exprime en Watts. Plus celle-ci est élevée, plus l'énergie, et donc la brûlure, est importante. Il semble que de faibles puissances de 1 à 3 Watts suffisent pour traiter efficacement la plupart des lésions bénignes du larynx [28].

Le laser KTP (Potassium-Titanyl-Phosphate) a été proposé. Il s'utilise sur fibroscope ce qui présente l'avantage de pouvoir atteindre des zones difficiles à exposer [29]. Son utilisation conjointe à un masque laryngé autorise un accès dégagé sur l'endolarynx [30].

Le laser Argon a aussi été proposé avec succès [31, 32]. Il est utilisable sur fibroscope souple et permet un meilleur contrôle du saignement. Son action exclusivement superficielle le rend moins nocif pour les tissus sains avoisinants [32]. L'aspiration concomitante est fortement conseillée pour ce type de laser car il semble que le nombre de cellules dans le vaporisat soit plus important [32].

Les lasers à colorants (Pump dye laser) ont été proposés en dehors du cadre de la photochimiothérapie, bien que celle-ci en soit l'application principale. Ces lasers ont la propriété d'émettre un faisceau de longueur d'onde précise et réglable dans une certaine plage après stimulation par un autre laser (généralement l'Argon) [33]. Ils nécessitent donc une source argon et une pompe à colorant (exemple : Rhodamine 6G). Deux études ont montré qu'il pouvait donner, dans les papillomatoses, des résultats similaires au laser CO<sub>2</sub> [33, 34].

Certaines études expérimentales réalisées chez le Chien semblent montrer que le laser Nd-YAG est aussi utilisable dans cette indication [35]. Il présente l'avantage de passer dans une fibre optique mais provoque des destructions profondes.

Le laser CO2 est encore aujourd'hui le moyen le plus utilisé dans le traitement des papillomatoses. Quatrevingt douze pour cent des ORL américains qui traitent des papillomatoses utilisent le laser CO2 [36].

L'utilisation du laser nécessite des précautions anesthésiques particulières. Tout tir laser sur la sonde expose à un risque de perforation qui conduit à une fuite des gaz anesthésiques et un risque explosif. Plusieurs types de sondes peuvent être utilisées. Les sondes MLT-Tube de Mallinckrodt® nécessitent la mise en place par l'anesthésiste d'une protection métallique Laserguard Endotracheal Protector Tube de Merocel® préhumidifiée. Les sondes Laser Trach Sheridan® sont déjà protégées et nécessitent la mise en place d'un jersey à humidifier. Quarante-six pour cent des ORL américains qui traitent des papillomatoses par laser utilisent une intubation trachéale avec protection de type métallique [36]. Cependant des cas de combustion de sondes avec explosion ont été rapportés avec des sondes protégées par aluminium ou encore protégées trop partiellement [37-39]. Par ailleurs les protections ne sont pas équivalentes et l'aluminium enveloppant les sondes peut se fragmenter et se localiser dans les bronches [40]. Néanmoins, pour tous ces cas rapportés la puissance utilisée était supérieure à 10 Watts ou les mélanges de gaz anesthésiques trop riches en oxygène. Des études comparatives suggèrent que les conditions exposant au moins de complications sont une intubation à l'aide d'une sonde à protection métallique préalable Xomed® Laser-Shield ou Rusch® et avec un mélange Hélium-Oxygène à 30% [41].

### **2.7.2 microchirurgie**

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

Elle présente une tendance hémorragique plus importante que le laser et ne permet pas techniquement l'exérèse satisfaisante de toutes les localisations de papillomes.

Le microdébrideur (Xomed Surgical Microdebrider, Xomed®) a récemment été proposé pour le traitement des papillomatoses laryngées [5, 42, 43].

L'association du laser CO2 avec des techniques de microdissections classiques sont tout à fait possibles et même recommandée par certains auteurs dans cette indication [28] [44, 45]. Le laser peut permettre de coaguler les zones de sections de lésions retirées grâce à la microchirurgie.

### **2.7.3 Photodynamic therapy ou laser-PDT**

Le principe du laser PDT est ancien (1903) basé sur la fixation plus importante d'un produit photosensibilisant, la DHE dihematoporphyrinether, par les cellules à développement rapide. Plusieurs modèles animaux ont montré l'importante fixation de cette molécule dans les cellules cancéreuses ou les cellules infectées notamment l'HPV par exemple. Une injection préalable du produit est nécessaire et celui-ci diffuse dans toutes les cellules de l'organisme. Il persiste plus longtemps dans les cellules pathologiques que dans les tissus sains ou il disparaît après une période de « wash out » de 2 heures environ. L'application d'un laser d'une longueur d'onde précise de 630nm se traduit alors par une cascade de réactions d'oxydation faisant intervenir le produit photosensibilisant et aboutissant à la mort cellulaire. Plusieurs lasers ont été testés dans cette application et notamment le laser à vapeur d'or [46] et le laser à colorant-Argon [47], ce dernier restant le plus utilisé.

Son indication dans les papillomatoses date de 1986 et a reposé sur l'hypothèse que les cellules infectées fixaient plus le produit que les cellules saines et qu'ainsi l'application de laser entraînait la mort cellulaire au sein des papillomes. On sait aujourd'hui qu'il agit en fait en détruisant les capillaires nourriciers des papillomes en inhibant l'angiogénèse [5].

Le protocole est basé sur une injection de DHE de 3,35 à 4,25 mg/Kg, 24h à 72h avant une photoactivation par un laser Argon à 630 nm de longueur d'onde et à une puissance correspondante de 50 à 80 J/cm<sup>2</sup>. Une autre molécule a été récemment fait la preuve de son efficacité sur un modèle animal de papillomatose : la m-tétra-hydroxyphényl-chlorine (Foscan®) [48].

Les inconvénients du PDT reposent sur son principe même. La durée de wash-out du produit des cellules saines, s'il a nettement été amélioré, reste encore de deux semaines pendant lesquelles toute exposition importante à la lumière n'est pas sans conséquences. Ainsi les effets indésirables connus sont la photosensibilisation cutanée, l'œdème local, les nausées et la toxicité hépatique. Par ailleurs les réactions d'oxydations excessives dans les tissus sains peuvent être responsable de cancers, glaucomes, et nombreuses autres pathologies.

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

#### **2.7.4 Radiothérapie**

Bien qu'ayant été utilisée pendant de nombreuses années, la radiothérapie n'est plus indiquée dans les papillomatoses. Des cas de très nette amélioration des papillomatoses grâce à la radiothérapie ont été rapportés [49]. Cependant, le recul de séries plus importantes permet aujourd'hui d'attester que la radiothérapie engendre un risque de dégénérescence maligne beaucoup plus important que la papillomatose elle-même [50, 51].

#### **2.7.5 Indole-3-carbinol (I3C) et ses dérivés [diindolylmethane (DIM)]**

L'I3C est un métabolite naturellement présent dans certains légumes comme les choux, les brocolis, les choux-fleurs et les choux de Bruxelles. Cette molécule induit la C2-hydroxylation du métabolisme des œstrogènes.

Les œstrogènes ont un rôle dans les liaisons cellulaires, surtout au sein des papillomes [52]. Le métabolisme des œstrogènes fait intervenir deux voies distinctes et compétitives : la C2 et la C16 $\alpha$  hydroxylation. Le métabolite C16 $\alpha$  est actif alors que C2 n'a pas d'activité œstrogénique. Le ratio C2/C16 $\alpha$  est diminué chez les femmes porteuses de néoplasie du col utérin. Par ailleurs, le taux de C16 $\alpha$  est plus important dans les papillomes et Auborn a montré que le rapport C2/C16 $\alpha$  est inversement proportionnel à la sévérité de la papillomatose [53]. Enfin il a été démontré que l'administration de l'I3C induisait favorablement le métabolisme des œstrogènes par la C2 hydroxylation.

Il a été montré que l'Indole-3-Carbinol (I3C) diminue le nombre de papillomes dans un modèle animal [52]. Coll et al ont débuté en 1998 une étude de phase I sur l'utilisation per os d'un I3C de synthèse [54]. Les résultats préliminaires montrent un arrêt du développement des papillomes dans un tiers des cas, une simple diminution dans un autre tiers, et enfin une absence de réponse clinique pour le reste des patients. Les seules complications observées sont des troubles gastro-intestinaux sans gravité. L'I3C est commercialisé aux Etats-Unis par plusieurs fabricants : Theranaturals, Sigma-Aldrich et Gallard Schlesinger. Un autre produit a récemment fait son apparition : le DIM (Di-Indole-Methane) qui est un précurseur de l'I3C présent dans les légumes et transformé en I3C pendant la digestion. Le DIM est disponible aux Etats-Unis depuis 2001, commercialisé par BioResponse sous le nom de Phytosorb-DIM<sup>T</sup>

Cependant, à ces résultats très prometteurs s'opposent des interrogations récentes sur ces produits. Depuis mai 2000 il semble qu'un bon nombre de cas de déminéralisations

osseuses chez les patients traités par I3C ou par DIM aient été rapportés par la RPPF (Respiratory recurrent papillomatosis foundation). Un dépistage a déjà été conseillé à tous les enfants ayant bénéficié de ce traitement. Par ailleurs l'I3C entraîne la formation d'indolocarbazole dont le rôle pro-carcinogène est actuellement suspecté [55]. Ces produits ne sont pas disponibles en France.

Par conséquent, le DIM et l'I3C semblent avoir une action très positive sur les papillomatoses respiratoires, en l'absence d'effets indésirables à court terme et avec un coût limité mais sont suspect de graves effets indésirables à long terme. Ils nécessitent un recul plus important.

### **2.7.6 interferon**

L' $\alpha$ Interferon est utilisé dans cette indication depuis environ 20 ans. Il s'agit d'une molécule naturellement produite par l'organisme. Elle possède trois modes d'action [56].

Son rôle antiprolifératif repose sur sa capacité à allonger le cycle de multiplication cellulaire et ainsi retarder la croissance de certaines cellules cibles. Elle diminue aussi l'expression de certains oncogènes.

Son action immunomodulatrice est basée sur l'augmentation de l'expression des antigènes de surface des cellules se traduisant par l'augmentation de la reconnaissance puis de la destruction des cellules infectées par les lymphocytes T-cytotoxiques. Elle augmente également la réponse humorale en stimulant la production d'anticorps.

L'interferon possède enfin une action antivirale propre en diminuant la transcription des protéines virales en interférant avec le système de transcription de la cellule hôte et favorise la dégradation de l'ARN viral.

Parmi les différents types d'interferons, l'alpha-interferon leucocytaire est actuellement le plus utilisé. Les protocoles les plus répandus durent 6 mois à raison de 5 millions d'unités par m<sup>2</sup> de surface corporelle par voie sous-cutanée, tous les jours pendant 28 jours, puis 3 jours par semaines pendant 5 mois puis enfin 2 MU/m<sup>2</sup> tous les jours, ou encore en 3 injections intramusculaires par semaine d'une dose de 150 000 U/Kg de poids. Certains auteurs préconisent une décroissance progressive [57].

Les effets indésirables de l'interferon sont essentiellement des céphalées, nausées, fièvre transitoire après chaque injection, asthénie. Des cas de neutropénie, d'élévation des enzymes hépatiques, de neurotoxicité ont été rapportés [27]. La toxicité est dose-dépendante.

Les problèmes majeurs de l'interferon sont les résistances par anticorps neutralisant, et le risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement.

### **2.7.7 Immunothérapie par vaccin**

Les recherches actuelles sur des vaccins exogènes dirigés contre les virus HPV sont bien en amont de toute application clinique. Deux approches sont envisagées. La première est l'élaboration de vaccins prophylactiques capables d'induire une réponse anticorps au niveau de la muqueuse. La seconde serait une immunothérapie dans laquelle les vaccins auraient un rôle curatif. La limite actuelle réside dans la difficulté de transposer les modèles animaux à l'homme.

A côté de ces vaccins exogènes, des autovaccins ont été proposés par Shipkowitz et Holinger en 1968 [58, 59].

Le principe est basé sur la réactivation du système immunitaire par antigénothérapie à la fois tissulaire et virale. Les antigènes proviennent d'un extrait protéique obtenu à forte pression (10 T/cm<sup>2</sup>) et à basse température (-80°C) à partir des fragments de papillomes prélevés sous laryngoscopie directe. Le nombre d'ampoules de vaccin est proportionnel au nombre de papillomes prélevés. L'administration se fait par voie sous-cutanée deux fois par semaine par divers points d'injection.

En réalité, en dehors d'une faible immunité cellulaire locale, un déficit immunitaire n'a jamais pu être démontré. Des études récentes semblent montrer des activités et des taux anormaux de lymphocytes T CD8 et CD28 [60] ainsi que des anomalies des cellules NK [61].

Même si aucun passage d'un individu à l'autre n'intervient dans leur utilisation, les normes internationales et nationales de traitement de produits humains contaminés restent probablement un frein à l'application des autovaccins.

C'est probablement ce qui explique aussi le regain d'intérêt pour des vaccins exogènes.

Le 19-11-01 le Dr John R. Neefe, annonçait dans un communiqué de presse de recherche pharmaceutique, le début d'une étude pilote prospective de phase II portant sur l'utilisation d'un vaccin chez 30 enfants atteints de papillomatose laryngée. Cette étude consiste à injecter un vaccin anti HPV nommé HspE7 fabriqué par le laboratoire Stressgen (Stressgen Biotechnologies Corporation, [www.stressgen.com](http://www.stressgen.com) Canadian Office: #350 - 4243 Glanford Avenue Victoria, BC Canada V8Z 4B9 Phone: (250) 744-2811 Toll Free: (800)

661-4978 Fax: (250) 744-2877). Les résultats préliminaires sont prévus pour le courant de 2002.

## **2.7.8 Antiviraux**

### **2.7.8.1 Acyclovir**

L'acyclovir est une molécule active contre le virus Herpes Simplex et agit par l'intermédiaire d'une thymidine kinase codée par ce virus. Bien que l'HPV ne code pas cette enzyme, l'acyclovir a été proposé dans le traitement des papillomatoses avec des résultats positifs.

### **2.7.8.2 Ribavirin**

Cette molécule fut initialement proposée dans le traitement du HIV sans succès puis utilisée dans le traitement des infections à VRS chez l'enfant. La toxicité hématologique de cette molécule est connue. Depuis 1993, plusieurs études ont testé l'effet de cette molécule dans les papillomatoses [62, 63].

### **2.7.8.3 Cidofovir (HPMPC)**

Le cidofovir ou (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine, est un antiviral qui présente l'AMM depuis 1997 pour le traitement des rétinites pigmentaires à CMV chez les patients infectés par le HIV. Son efficacité repose sur une induction de l'apoptose des cellules infectées par l'HPV temps- et concentration-dépendante.

Le Cidofovir est proposé par certains auteurs par voie intraveineuse mais c'est surtout par injection intralésionnelle que ce traitement a récemment été utilisé. Une endoscopie est nécessaire mais aucun traitement laser n'est associé. Les protocoles utilisés sont des injections de 0,2 à 0,5ml dans chaque lésion de cidofovir à 2,5 ou 4,17 mg/ml, à 2 ou 4 semaines d'intervalle. Snoeck et al ont proposé ce traitement en 1998 [64].

### **2.7.9 13-cis retinoic acid and other retinoids**

L'acide 13-cis-rétinoïque est un analogue de la vitamine A qui affecte la croissance cellulaire. Cette molécule possède des effets indésirables bien supérieurs à des molécules comme l'Interféron par exemple.

Sur 11 patients ayant bénéficié de ce traitement, seuls 3 en ont tiré un bénéfice, transitoire, et tous les patients ont présenté des effets indésirables plus ou moins graves [65, 66].

Peu d'argument plaident actuellement en faveur de l'acide rétinoïque dans le traitement de la papillomatose laryngée.

### **2.7.10 Injection intralésionnel du vaccin ourlien**

Récemment Pashley N. a mené une étude sur l'injection intralésionnelle du vaccin contre le virus ourlien chez 49 patients (communication personnelle avec autorisation de l'auteur d'utiliser ces résultats qui font actuellement l'objet d'une publication soumise aux *Archives of Otolaryngol Head and Neck Surgery*). (Nigel Pashley, MD1601 East 19th Ave. 5500 Denver, CO 80218. Phone: (303) 839-7900, Fax: (303) 839-7930. Email : npashley@aol.com).

A 2 ans de recul, 77,5% des patients étaient en rémission et aucun effet indésirable n'a été observé. L'auteur précise aussi le moindre coût par rapport à l'utilisation du Cidofovir. Le recul s'étend de 2 à 19 ans.

Ces résultats devront cependant être confrontés à la population testée et au nombre d'injections nécessaires. D'autres études devront montrer la reproductibilité de ces très bons résultats.

### **2.7.11 Antimétabolites**

Les antimétabolites comme la bléomycine [67, 68], le méthotrexate [69, 70] ont été proposés et même utilisés récemment mais leur efficacité dans les papillomatoses reste plus controversée que leurs effets secondaires majeurs.

### **2.7.12 Autres traitements**

Il semble que le traitement du reflux gastro-oesophagien se traduit par une diminution de l'agressivité de la papillomatose [71]. Une étude prospective est actuellement en cours (Bowman Gray, Winston-Salem NC)(sources RRPF) pour valider cette hypothèse.

## **2.8 *Papillomatoses, associations et internet***

L'International RRP Information, Service and Advocacy Center, (international RRP ISA Center) est une association-registre non lucrative formée de médecins et de malades. Les médecins à la tête de cette énorme association sont d'ailleurs eux-mêmes atteints de papillomatose.

Elle contient une fondation collectant des fonds destinés à financer des travaux de recherche ou soutenir des familles de malades. Un site Internet RRP Web site (rrpwebsite.org) divulgue des informations aux malades, aux médecins de toute spécialités et est remis à jour régulièrement à partir des données de Medline. Si cette information n'est pas exhaustive elle représente tout de même une base de communication intéressante pour les malades. Ceux ci peuvent y trouver des conseils pour interpréter la littérature. Ainsi, à la question " Should I read the research literature?", le Dr Green, responsable de l'association de nombreuses communications, répond: "Absolutely! But you shouldn't believe everything you read, especially abstracts. Researchers sometimes (fortunately, rarely) lie. More often, they overstate their case and fail to maintain accurate data".

Une autre association, la RRP Foundation, présente les mêmes objectifs que la précédente et organise sous l'étiquette "International Papillomavirus Society" des conférences internationales sur les papillomatoses. La 20ème conférence sur les papillomatoses se tiendra à l'institut Pasteur à Paris du 4 au 9 Octobre 2002. Depuis 1995, Derkay et la RRPF ont débuté un recensement de toutes les papillomatoses des USA. L'objectif est d'une part de servir de référence d'information pour les nouveaux malades, et d'autre part de constituer un véritable registre des papillomatoses afin d'appliquer avec plus de rigueur les nouveaux protocoles thérapeutiques.

### 3 PRESENTATION DE LA SERIE

L'analyse des dossiers a été rétrospective et basée sur vingt patients.

De 1987 à 2001, 20 papillomatoses laryngées ont été traitées dans notre service. Pour la série présentée dans ce travail, seuls 14 cas ont été retenus du fait d'insuffisance de données exploitables pour les autres (dossiers non retrouvés dans les archives ou contenu fractionné et égaré).

- population

Le sex ratio femme:homme a été de 3 :11.

Pour trois cas les symptômes sont apparus avant l'âge de 18 ans. Il s'agissait de trois filles, avec une moyenne d'âge d'apparition des symptômes de 4 ans.

Pour les 11 cas adultes, tous ont été des hommes, la moyenne d'âge de début des symptômes a été de 43 ans (de 28 à 54 ans).

La moyenne d'âge au moment de la prise en charge a été de 49 ans.

- Clinique:

Le symptôme de départ a été une dysphonie dans 13 cas sur 14 (93%) et une dyspnée modérée associée à un bruit inspiratoire pour l'un des enfants.

Les localisations au premier examen sont représentées sur la **figure 4**.

Les localisations par ordre décroissant de fréquence ont été les 2/3 antérieurs des cordes vocales et la commissure antérieure, le tiers postérieur des cordes vocales et le pied d'épiglotte, la partie moyenne de l'épiglotte et les bandes ventriculaires.

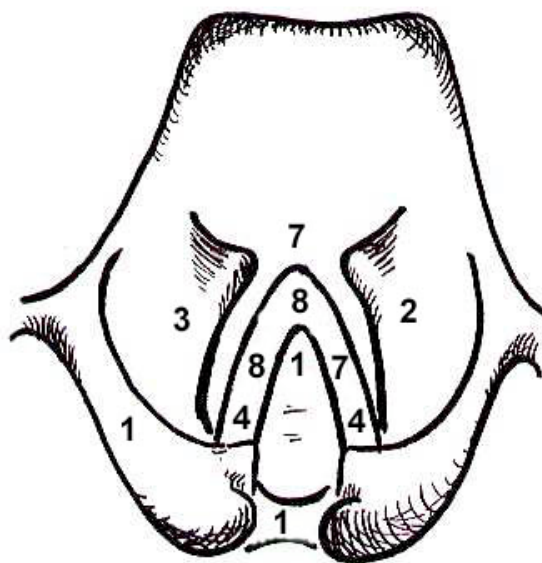
Le repli ary-épiglottique, la commissure postérieure et la région sous-glottique n'ont été atteints que dans un cas chacun.

- Modalités thérapeutiques (Figure 5)

Le laser CO<sub>2</sub> a été utilisé seul dans 7 cas. Il s'agissait dans tous les cas d'un laser CO<sub>2</sub> SHARPLAN 1040-1060 (laser Industry, Telaviv, Israël), utilisé en mode pulsé, à des puissances allant de 2 à 10Watts.

La microchirurgie a été utilisée seule dans 5 cas et couplée au laser dans 2 cas.

Tous les patients opérés par microchirurgie lors de la première intervention ont bénéficié d'une technique laser par la suite. Ainsi la technique utilisée à la seconde intervention (première récurrence) a été le laser dans tous les cas.



**Figure 4.** Localisations au premier examen.

	Enfant	adulte
Microchirurgie	1	5
Laser	2	4
Laser + microchirurgie	0	2
Autovaccin	1	0

**Figure 5.** Techniques chirurgicales utilisées à la première intervention.

Une patiente a bénéficié de l'administration d'un autovaccin par le Professeur Traissac à bordeaux à l'âge de 15 ans. Les 18 années suivantes se sont soldées par une rémission complète. La patiente a consulté à nouveau à l'âge de 33 ans et a présenté une succession de récidiex tous les 5 mois en moyenne, traités par laser.

Un patient a bénéficié d'un traitement complémentaire par l'alpha-interferon. Le traitement a été interrompu.

- Mode d'anesthésie :

Le protocole le plus souvent utilisé a été une intubation par sonde protégée. Deux types de sondes ont été utilisées. Les sondes MLT-Tube Mallingckrodt® nécessitent la mise en place par l'anesthésiste d'une protection métallique Laserguard Endotracheal Protector Tube Merocel® préhumidifiée. Les sondes Laser Trach Sheridan® sont préalablement protégées et nécessitent la mise en place d'un jersey à humidifier. Le calibre était le plus souvent de 5mm chez l'adulte et 3 mm chez les enfants.

Pour un patient une neuroleptanalgie a été réalisée. Ce patient a bénéficié d'un épiluchage par microchirurgie classique. Un autre adulte a bénéficié d'une jet-ventilation sans interruption pendant le geste laser.

Le nombre de récurrences n'est pas estimable du fait du grand nombre de perdus de vue et l'impossibilité de déterminer le délai moyen de recul.

- Identification virale :

Pour 5 patients un virus HPV a été mis en évidence : trois de type 6, un de type 11, un non typable (non 6, 11, 16, 18, 31). Pour les autres patients la recherche n'a pas été effectuée.

- Anatomopathologie :

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

La conclusion de l'analyse histologique a par contre été exprimée diversement suivant les cas : le terme « papillomatose » dans 4 cas, « papillomatose floride » dans 5 cas, « hyperplasie papillomateuse » dans 3 cas, « prolifération papillomateuse » dans 1 cas et « papillome corné » dans 1 cas. Ces conclusions étaient formulées par trois anatomopathologistes différents et différemment formulées par un même anatomopathologiste suivant les patients.

Pour quatre patients, une dysplasie légère a été mise en évidence au premier prélèvement et dans de nombreux prélèvements lors des récurrences. Trois d'entre eux étaient des formes débutées dans l'enfance.

- Evolution

Deux patients n'ont présenté aucune récurrence après la première intervention. Le recul pour ces patients est de 12 mois, et peuvent être considéré comme perdu de vue après cette dernière consultation. Un des trois enfants a présenté une rémission vers l'âge de 12 ans. Elle n'a cependant pas été revue en consultation par la suite.

Un des adultes est décédé d'une cause sans rapport avec la papillomatose ou avec le geste opératoire (cirrhose hépatique décompensée) dans les mois suivant l'intervention.

Quatre patients ont subi plus de 5 interventions dont 2 plus de 10. L'un a été un adulte et l'autre une patiente dont la papillomatose a débuté à l'âge de deux ans. La durée moyenne entre deux récurrence a été de 4 mois pour les formes débutées dans l'enfance et de 12 mois pour les formes débutées à l'âge adulte.

Quatre patients, trois adultes et un enfant, ont présenté des complications.

Pour un des enfants, une séquelle à type de fuite glottique postérieure a été notée et a nécessité une prise en charge en phoniatry.

L'un d'eux présente encore à ce jour un œdème chronique modéré des cordes vocales et des bandes ventriculaires, en l'absence de récurrence de papillomes à trois ans de recul et de tout facteur de risque. Ce patient avait bénéficié d'un traitement initial par microchirurgie laryngée puis par 3 résections laser successives.

Pour un patient adulte de sexe masculin, une laryngectomie partielle frontolatérale a été réalisée devant l'existence d'une dysplasie sévère sur les prélèvements. Ce patient après un épluchage initial avait bénéficié d'un traitement laser pour une première récurrence à 42 mois. Une seconde récurrence trois mois plus tard a nécessité une exérèse laser qui a révélé la dysplasie sévère. La pièce opératoire de laryngectomie partielle n'a pas mis en évidence de dysplasie mais de nombreuses lésions papillomateuses. Une importante fuite glottique a, par la suite, nécessité une injection de collagène puis une injection de graisse. Il s'agissait d'un patient fumeur. Après avoir bénéficié de ce traitement, aucune récurrence de papillome n'a été observée sur le reste de la muqueuse pharyngolaryngée.

Pour un patient adulte un carcinome épidermoïde a été mis en évidence dans les prélèvements après 8 années d'évolution de la papillomatose laryngée ayant nécessité 9 interventions laser. Une laryngectomie totale avec curages fonctionnels bilatéraux ont été réalisées puis le patient a bénéficié d'une radiothérapie externe à 50 Grays. Ce patient est vivant à 3 ans de ce traitement et aucune récurrence papillomateuse n'est apparue sur le reste de la muqueuse irradiée. Il s'agissait d'un patient fumeur.

## 4 DISCUSSION

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

Dans notre série, malgré des observations histologique et cytologique similaires, les termes anatomopathologiques utilisés pour définir les pièces d'exérèse ont été très variés. Les papillomes sont classiquement présentés comme des tumeurs bénignes du larynx, ayant un aspect macroscopique et histologique bien différent des papillomatoses, ne dégénéral pas et ne posant pas de problème de récurrence [72]. Le terme de papillome corné est souvent employé en opposition à papillomatose laryngée juvénile [73], faisant ainsi disparaître toute considération anatomopathologique au profit du caractère multiple et récidivant de la papillomatose. Cependant des études récentes ont montré qu'il n'y a aucune différence ni histologique ni virale entre les papillomes isolés et les papillomes multiples [2, 74]. La seule différence entre les papillomes isolés et les papillomatoses est donc le nombre de lésions et une tendance à évoluer favorablement.

A papillomatose se trouve classiquement rajouté le terme juvénile. Ce terme ne reflète pas justement l'épidémiologie de cette maladie puisque, si elle prédomine dans l'enfance, un tel aspect anatomopathologique peut-être observé chez l'adulte [4]. L'existence de deux modes évolutifs différents suivant l'âge ont conduit à distinguer : juvénile ou agressive d'une part et adulte ou moins agressive d'autre part [5]. Des formes agressives peuvent cependant être rencontrées chez l'adulte et vice versa [4]. Pour Traissac et d'autres auteurs, l'existence de formes agressives chez l'adulte justifie l'appellation paradoxale de « papillomatose juvénile de l'adulte » [9, 72]. Les termes utilisés mélangent donc des notions d'âge et de gravité d'évolution.

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

Seule une distinction pertinente existait entre des formes agressive et non agressive [4]. Lindeberg a étudié quatre groupes : papillomes multiples chez le jeune et chez l'adulte, et papillome simple (*ie* unique) chez le jeune et chez l'adulte. Pour la plupart des critères étudiés aucune différence n'a été mise en évidence entre le jeune et l'adulte au sein de la population des papillomes multiples. Enfin, Traissac a proposé une classification calquée sur le TNM de cancérologie mais elle ne tient compte que de l'étendue locale et non de l'évolution [68]. Ces études montrent qu'il est plus juste de partager les papillomatoses sur des critères d'agressivité que d'âge ou de nombre de papillomes.

Les papillomatoses restent encore actuellement plus fréquentes chez l'enfant, même si une nette augmentation chez l'adulte a été observée ces dernières années [9, 18]. Dans notre série, le nombre d'adultes était supérieur au nombre d'enfants. Cela s'explique par un biais de recrutement lié à l'absence de structure spécialisée d'ORL pédiatrique dans notre service. Les caractéristiques de nos patients concernant les moyennes d'âge et le sex ratio suivant l'âge se superposent à ceux de la littérature [5, 10, 17]. Les papillomes se localisaient exclusivement au larynx sans atteinte des voies respiratoires basses. Ces dernières ne se voient que dans 7,7% des cas pour Kashima [12]. Les papillomes se localisent au niveau des zones de jonctions squamociliaires qui prédominent au niveau du larynx et des zones de métaplasies qui peuvent être induites par des traumatismes muqueux [4, 12].

Les papillomatoses peuvent évoluer soit sur un mode lent avec parfois rémission, soit de façon agressive, avec nécessité éventuelle de trachéotomie et risque de dissémination extralaryngée. Elles exposent aussi au risque de dégénérescence maligne.

Les rémissions spontanées sont fréquentes. Aucun facteur prédictif n'existe pour les prévoir et rien ne permet actuellement de les expliquer [17]. Deux de nos patients n'ont pas récidivé à 12 mois de recul puis n'ont pas été revus. Des cas de récurrences après plusieurs années de rémission ont été rapportés [75, 76] et l'HPV reste présent dans la muqueuse de deux tiers des patients même après rémission [77]. Il paraît donc difficile de parler de guérison. Pour Kashima, la muqueuse étant toujours infectée par l'HPV, une réactivation peut survenir à la faveur de traumatismes ou d'une immunodépression [12]. Un des enfants de notre série semble avoir présenté une rémission vers l'âge de 12 ans. Si la notion d'amélioration à la puberté est classique, plusieurs études bien conduites ont montré qu'il n'existe pas de relation entre la puberté et le taux de rémission ou de récurrence [4, 78].

Les formes agressives se définissent par l'étendue des lésions et par la rapidité des récurrences. Pour Doyle et al, une forme est dite agressive si elle nécessite plus de 10 interventions au total, plus de 3 interventions en un an, une trachéotomie ou si elle diffuse en

sous-glottique [4]. D'après cette définition, deux de nos patients ont présenté des formes agressives, l'une a été une forme débutée dans l'enfance, l'autre à l'âge adulte. La moyenne d'âge de survenue des formes agressives est de 2 ans versus 17 ans pour les formes non agressives [5]. S'il est classique de distinguer forme juvénile agressive et forme adulte moins agressive, il n'en est pas moins que des formes agressives peuvent survenir chez l'adulte et vice versa (Doyle, Gianoli et al. 1994). Cependant, au sein d'une population de papillomatoses chez l'enfant il existe une certaine corrélation entre l'âge de survenue et le pronostic [4, 5]. L'apparition des papillomes avant l'âge de 6 mois est de mauvais pronostic [79]. Les papillomatoses débutées avant l'âge de 3 ans ont 3,6 fois plus de risque de nécessiter 4 interventions ou plus par an et 2 fois plus de risque d'avoir plusieurs sites anatomiques atteints [80]. Dans notre série, la durée moyenne entre deux récurrence a été de 4 mois pour les formes débutées dans l'enfance et de 12 mois pour les formes débutées à l'âge adulte. Néanmoins si la distinction entre formes agressives et moins agressives se base sur le nombre total d'interventions, aucune différence significative n'est notée entre les enfants (17%) et les adultes (19%) [36]. Les enfants ont en fait moins d'années pour accumuler un même nombre d'interventions et présentent donc des formes d'évolution plus rapide. Par conséquent, suivant la définition donnée à la forme agressive, une différence est notée ou pas entre les enfants et les adultes. Les formes agressives sont plus fréquentes en cas de coinfection par l'HSV ou l'EBV qui pourraient ainsi constituer des facteurs prédictifs [81]. Ces virus n'ont pas été recherchés chez nos patients. Aucune trachéotomie n'a été réalisée pour nos patients et un seul d'entre eux a présenté une dyspnée. L'obstruction des voies aériennes représente aussi une forme agressive et a d'autant plus de chance de survenir que la filière est petite. Elle peut nécessiter une trachéotomie, tout particulièrement chez l'enfant dans 11 à 60% des cas selon les séries [36, 79, 82]. Celle-ci est le plus souvent effectuée juste avant le diagnostic de papillomatose laryngée, soulignant le problème de l'évolution lente et à bas bruit des lésions [5]. Elle est plus fréquente chez les patients infectés par le virus HPV de type 11 [82]. Le problème principal de la trachéotomie est le risque de dissémination trachéobronchique qu'elle engendre [83].

La dissémination extralaryngée survient chez environ 30% des enfants et 16% des adultes pour Derkay [5]. La trachée est atteinte dans 11% des papillomatoses, les bronches dans 5,2% et les poumons dans 2,5% [12]. Tout geste effectué sur la trachée, que ce soit la trachéotomie [30, 83], l'intubation et la ventilation (Mikkelsen 2001), ou le geste endoscopique [12], peuvent la favoriser. Pour Cole et al [30, 83] la dissémination surviendrait dans un délai moyen de 14 semaines après la trachéotomie et serait essentiellement lié à la

présence de lésions sous-glottiques. La durée de canulation est pour cet auteur un facteur supplémentaire de dissémination. Enfin, les vaporisats liés à l'utilisation du laser pourraient aussi être responsables de dissémination dans les voies aériennes inférieures [25].

Jusqu'au début des années 1980 il était considéré que la dégénérescence maligne ne pouvait survenir qu'à partir du moment où la papillomatose avait été irradiée. Le rôle défavorable de la radiothérapie est un fait qui a été reconnu très tôt [84]. Cependant la dégénérescence maligne, bien que rare, est un risque réel et peut survenir spontanément, en dehors de toute radiothérapie ou même tout facteur de risque [85]. Quatre de nos patients présentaient des dysplasie légères dans leur prélèvements dont trois formes débutées dans l'enfance avec un nombre important d'interventions. Pour Bjelkenkrantz et al, les dysplasies légère et moyenne sont banales et fréquemment retrouvées dans les prélèvements réalisés pendant des périodes d'interventions itératives [86]. Dans notre série, une dysplasie sévère a nécessité une laryngectomie frontolatérale. Celles ci sont rares dans l'évolution des papillomatoses et corrélées à une évolution vers le carcinome invasif [17, 86]. Un autre patient a présenté un carcinome épidermoïde invasif après 8 années d'évolution et de traitement de sa papillomatose. Derkay, qui a référencé toutes les papillomatoses des Etats-Unis dans le but de créer un registre, a retrouvé 26 dégénérescences néoplasiques sur 5970 patients (0,4%) [36]. Pou et al présentent 3 dégénérescences sur 29 patients (10%) ([81]. Bien qu'elle puisse survenir spontanément, la transformation maligne est significativement plus précoce et de moins bon pronostic pour les papillomatoses irradiées [16]. Le délai de survenue est de 10 ans versus 30 ans en l'absence de radiothérapie. Les deux patients ayant présenté une dégénérescence maligne étaient tous les deux des fumeurs . Si le rôle carcinogène du virus HPV est connu, aucune donnée de la littérature ne permet d'affirmer une synergie carcinogène entre le tabac et l'HPV [87]. La fréquence de certains types d'HPV, comme le 16 le 18 et le 33, dans les carcinomes épidermoïdes développés sur papillomatoses pourraient en faire des facteurs prédictifs [14, 88]. Cette hypothèse mériterait d'être validée par de plus grosses séries. Le risque dégénératif est donc favorisé par la radiothérapie mais peut survenir spontanément. Il suffit à justifier la réalisation systématique d'un examen histologique de toutes les pièces d'exérèses papillomateuses.

La recherche systématique et le typage du virus HPV est réalisée par la plupart des auteurs [3, 5, 17, 27, 78, 89]. Dans notre série la recherche de l'HPV n'a été techniquement possible qu'à partir de 1988 et le typage précis à la recherche des types 6, 11, 16, 18 et 31 à partir de 1994. Il s'agit d'une recherche par PCR sur des séquences consensus de différentes sondes moléculaires. La spécificité du type d'HPV est probablement corrélée à la sévérité de

l'atteinte et à l'évolution. Les enfants infectés par le type 11 auraient des formes plus obstructives et avec un risque plus important de trachéotomie [82]. Un seul de nos patients présentait un type 11 mais le recul est insuffisant pour dire s'il s'agit d'une forme agressive. Les types 16, 18 et 33 ont plutôt été retrouvés dans des carcinomes dont certains ne présentaient aucun autre facteur de risque [88, 90] et notamment ceux développés sur des papillomatoses [14]. La présence de l'HPV sur la muqueuse saine adjacente aux papillomes [15, 16], et qu'il ne se développe que dans des cellules épithéliales particulières [17] peut expliquer que des papillomes puissent se développer sur des muqueuses traumatisées devenues métaplasiques [12]. Ainsi la réalisation du typage de l'HPV permettrait à l'échelon individuel de donner une appréciation pronostique. Par ailleurs, sur le plan collectif, il permettra de mieux comprendre les implications précises de ce virus dans l'évolution et le traitement des papillomatoses.

Les traitements actuels des papillomatoses sont actuellement de deux ordres : local à visée, s'attaquant au papillome, et à visée curative, s'attaquant à la maladie infectieuse à HPV.

Les traitements ayant fait le plus preuve de leur efficacité pour l'exérèse des papillomes sont le laser, la microchirurgie classique, et le laser PDT. Quelque soit la technique utilisée, l'anesthésie conditionne la qualité du geste opératoire et le pronostic de la maladie. Différents modes de ventilation, et donc d'anesthésies, permettent des gestes endoscopiques mais l'existence de papillomes expose à des risques particuliers qui conditionnent le choix. L'intubation par sonde à ballonnet ne permet pas le traitement de lésions trachéales et, dans certaines conditions, sous-glottiques. Des papillomes pouvant apparaître sur les muqueuses traumatisées [12, 91], l'intubation peut favoriser la dissémination du papillomavirus aux points de frottements de la sonde [30]. Le masque laryngé a été proposée pour éviter le contact trachéal [30] et laisse libre tout l'endolarynx. Cependant il impose l'utilisation du laser KTP qui est le seul utilisable sur un fibroscope souple. La jet ventilation consiste à insuffler de l'air par intervalles réguliers à l'aide d'une sonde de calibre de 3 à 4 mm introduite dans la trachée, sans obstruction par ballonnet. L'avantage concerne surtout le chirurgien puisqu'il possède une vue très dégagée sur le larynx sans qu'il soit obligé d'utiliser un laser particulier. Cette technique est utilisable chez l'adulte comme chez l'enfant [92]. Cependant ces deux dernières techniques exposent à un risque de diffusion des vaporisats de papillomes (qui contiennent de l'ADN viral) vers les bronches d'une part, exposant à un risque de dissémination de l'arbre trachéobronchique, et vers l'opérateur

d'autre part, exposant ce dernier à une contamination. Une autre solution consiste à interrompre la jet-ventilation régulièrement pour travailler en apnée [93]. Cependant, même si les monitorages actuels du taux de CO<sub>2</sub> sont assez fiables, cette technique nécessite la présence, la vigilance et l'expérience de l'anesthésiste ainsi que la tolérance cardiaque du patient. L'intubation trachéale avec sonde à ballonnet permet l'obstruction complète et donc la protection de la trachée. L'intubation est le mode d'anesthésie qui a été choisi pour la majorité de nos patients. Il est actuellement admis que la prise en charge chirurgicale des papillomatoses nécessite une coordination entre anesthésiste et chirurgien et que l'expérience de l'anesthésiste semble aussi importante que celle de l'opérateur [5, 94].

Le laser CO<sub>2</sub> reste l'instrument de référence pour le traitement des papillomes laryngés [36, 95, 96] même si d'autres lasers ont fait preuve de leur efficacité [31-35]. Les complications peropératoires, sont rares. Certaines ne sont pas spécifiques de la prise en charge des papillomatoses, ce sont les combustions de sondes d'intubation, les pneumothorax, les emphysèmes sous-cutanés [97], le laryngospasme [98]. L'utilisation du laser sur des papillomes expose aussi à un risque de dissémination et de contamination de l'opérateur. La présence de l'HPV dans le vaporisat lors de l'utilisation de laser CO<sub>2</sub> a été mise en évidence [25]. Abramson n'est pas parvenu à en détecter mais la méthodologie utilisée est critiquable [26]. La dissémination de ce vaporisat dans l'arbre trachéo-bronchique peut être évitée par l'utilisation d'une sonde à ballonnet. Ce dernier ne l'empêche cependant pas de diffuser jusqu'à l'opérateur. Hallmo rapporte le cas d'un chirurgien ayant présenté une papillomatose laryngée plusieurs années après l'utilisation de laser [24]. La transmission de l'HPV par voie aérienne n'a cependant pas été démontrée. Bien que très rares, toutes ces complications aiguës imposent une protection systématique de la sonde d'intubation et de l'équipe soignante.

Les complications secondaires sont beaucoup plus fréquentes, de type cicatriciel, et font toute la difficulté de la prise en charge de cette maladie. Elles sont estimées suivant les séries à 5% pour Benjamin [78], 13% pour Ossof [11], Crocket en retrouve 28% [99], 40% pour Wetmore[97], 58% pour Saleh [98]. Il s'agit par ordre de fréquence de synéchies antérieures, postérieures pour le plan glottique, de brides fibreuses et d'œdème chronique pour les étages sous et sus glottiques. Un seul de nos patients a présenté une fuite glottique postérieure qui a nécessité une prise en charge phoniatrice. Un autre patient présentait toujours un œdème laryngé diffus à 3 ans de recul. Pour Wetmore [97], le risque de complications augmente nettement à partir de 6 interventions et lors de vaporisations profondes au niveau de l'étage glottique. Cet auteur ne mentionne cependant pas les paramètres utilisés pour les tirs. De la même façon, l'analyse des résultats de Crocket [99]

montre une corrélation linéaire entre le nombre de procédures lasers et le risque de complication cicatricielle. Cependant, la même stratégie d'exérèse radicale systématique à chaque intervention et particulièrement au niveau de la commissure antérieure est utilisée par ces auteurs. Par ailleurs ils utilisent un mode continu et une taille de spot importante (1 à 2mm), et la puissance n'est pas précisée. Tous ces éléments peuvent expliquer le taux élevé de complications de ces auteurs. A l'inverse, Benjamin [78] qui ne retrouve que 5% de complications limite son intervention à un seul côté à la fois, protège les tissus avoisinants, s'aide de microinstruments pour écarter de la commissure antérieure les lésions à vaporiser. De même Ossof [11] (13% de complications) préfère un plus grand nombre d'interventions, sans exérèses radicales, respectant la commissure antérieure, avec un spot de 0,25mm, avec une puissance et une durée de tir très limitée et en mode pulsé. Des puissance faibles suffisent pour traiter des lésions friables comme les papillomes [28]. La comparaison de toutes ces études suggère que le risque de complications cicatricielles ne dépend pas du nombre d'interventions réalisées mais de l'importance du geste réalisé à chaque intervention.

Le bénéfice du laser sur la microchirurgie n'a jamais été montré. Les zones comme la commissure antérieure et la muqueuse de la corde vocale sont aussi difficiles d'abord avec les deux techniques. En théorie, la microchirurgie utilisant des instruments en contact direct avec la muqueuse, expose plus à des lésions de celle-ci. Elle ne permet pas techniquement l'exérèse satisfaisante de toutes les localisations de papillomes. Le sang qui s'écoule dans la trachée ainsi que le nombre de fragments sont plus abondants et peuvent être responsable de dissémination virale. Cependant elle n'expose pas au risque de brûlure profonde des tissus sains et elle ne crée pas d'effet de vaporisation qui engendre aussi un risque de dissémination trachéale. Dans notre série, si on ne tient pas compte d'un patient traité avant acquisition du laser, les deux techniques ont été utilisées de façon équivalentes en première intention. Cela peut s'expliquer par le fait que plusieurs patients ont été pris en charge initialement en ville puis le patient confié une fois le diagnostic anatomopathologique réalisé. Aucune différence en terme de récurrence n'a été notée suivant la technique utilisée initialement. Si on ne tient pas compte de la première intervention, c'est de loin le laser CO2 qui a été le plus utilisé. Deux patients ont bénéficié dès la première intervention de l'association de laser et de microchirurgie. La microchirurgie peut être employée conjointement au laser [28]. Les instruments classiques peuvent permettre de retirer les lésions importantes et le laser de cautériser les zones d'exérèse. Pour Rosen, Sataloff et Zeitels [44, 45], si le laser joue un rôle important pour les espaces supra et infraglottiques, la microchirurgie est plus performante pour les cordes vocales et la commissure antérieure. La microchirurgie permet de mieux

contrôler la profondeur de l'excision et donc le risque cicatriciel, chose très difficile avec le laser dont les réglages en profondeur restent aléatoires et sans palpation. Il semble donc que les deux techniques puissent être complémentaires.

Pour pallier aux insuffisance de ces deux techniques, d'autres moyens ont été développés pour traiter de façon plus sélective les papillomes et éviter les lésions des tissus sains. Le microdebrideur (Xomed Surgical Microdebrider, Xomed®) a récemment été proposé pour le traitement des papillomatoses laryngées [5, 42, 43]. Le saignement serait plus important mais les malades bénéficieraient de suites toutes aussi simples voire meilleures qu'avec le laser CO<sub>2</sub>. Il permettrait d'être moins traumatique que la microinstrumentation classique tout en ne délivrant pas l'énergie thermique du laser. Cette technique manque cependant de recul. Le laser PDT a pour principe de ne vaporiser que les papillomes, ceux-ci s'étant imprégnés au préalable d'une substance dont l'exposition à une longueur d'onde précise entraîne une cascade d'oxydation fatale à l'angiogénèse. Schikowitz et al [100] ont testé le PDT sur 48 patients d'une population de 81 papillomatoses répartis en deux groupes dont un groupe contrôle traité de façon classique. Ils ont administré 3,25 ou 4,25mg/Kg de DHE 24h avant une photoactivation à 50 ou 80 J/cm<sub>2</sub> selon les groupes. Ils ont observé une diminution de plus de 50% des papillomes chez 40 à 50% des patients selon les groupes. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'administration de 4,25mg/Kg et 80J/cm<sub>2</sub>. Une réactivation à 80 J/cm<sub>2</sub> pour ceux traités à 50J/cm<sub>2</sub> initialement ne s'est cependant pas soldée par une amélioration [101]. Mulloly et al ont aussi obtenu des résultats très positifs mais sans groupe contrôle et sans estimation quantitative [102]. Cependant, ces résultats doivent être confrontés aux effets indésirables connus, photosensibilisation, glaucome, cancers cutanés, et inconnus de la DHE ainsi qu'à la difficulté de mise en œuvre d'un tel protocole thérapeutique. Même si des améliorations notables ont été apportées à ces protocoles [48], le laser PDT est peut-être encore à réserver à des formes très agressives.

Au total, l'analyse des techniques et des résultats des séries les plus importantes permet de retenir quelques lignes de conduite chirurgicale [5, 11, 12, 17, 27, 78, 95-99]. Le traitement chirurgical n'est que palliatif et l'exérèse complète de tous les papillomes ne semble pas avoir d'intérêt. Tout traumatisme de la muqueuse saine peut induire des papillomes et doit être évité. Il semble préférable de réaliser un plus grand nombre d'interventions moins traumatisantes. La complication la plus redoutable étant la sténose glottique, tout geste sur la commissure antérieure doit être évité. L'association du laser CO<sub>2</sub> pulsé à faible puissance associé à la microchirurgie pour l'étage glottique avec une intubation

par sonde à ballonnet protégée de faible calibre semble offrir le meilleur rapport bénéfice-risque pour le malade.

Ces traitements, qui ne s'adressent qu'aux papillomes et aux symptômes qu'il génèrent, ne sont pas curateurs de la maladie causale. Plusieurs traitements destinés à éradiquer ou atténuer l'infection par le virus HPV ont semblé apporter un bénéfice aux patients atteints de papillomatose.

L'Indole-3-Carbinol (I3C) est un métabolite des oestrogènes qui fait l'objet de recherches depuis le début des années 1990. Les résultats de l'utilisation de ce complément alimentaire peu coûteux semblent très prometteurs tant sur les modèles expérimentaux [52] qu'humain. Coll et Rosen ont débuté en 1998 une étude de phase I sur l'utilisation per os d'un I3C de synthèse [54]. Les résultats préliminaires montrent un arrêt du développement des papillomes dans un tiers des cas, une simple diminution dans un autre tiers, et enfin une absence de réponse clinique pour le reste des patients. Les seules complications observées sont des troubles gastro-intestinaux sans gravité. Cependant depuis mai 2000 il semble qu'un bon nombre de cas de déminéralisations osseuses chez les patients traités par I3C ou par DIM aient été rapportés par la RRPf (Respiratory recurrent papillomatosis foundation/[www.rrp.org](http://www.rrp.org)). Par ailleurs l'I3C entraîne la formation d'indolocarbazole dont le rôle pro-carcinogène est actuellement suspecté [55]. Ces produits non disponibles en France nécessitent un recul plus important pour l'appréciation de leurs effets indésirables à long terme.

L'interféron est le traitement « de fond » le plus utilisé dans les papillomatoses. De nombreuses études ont testé les effets de l'interféron sur l'évolution des papillomatoses laryngées [57, 103-106]. Lusk et al sur 16 patients ont eu 13 bons résultats mais avec un protocole de 1 an et une deuxième cure nécessaire pour 8 d'entre eux avant réponse positive [106]. Si un bénéfice n'a pu être obtenu que pendant une durée maximale d'un an avec l' $\alpha$ -interféron-n3 [105], Leventhal et al [103] ont obtenu de bons résultats avec l' $\alpha$ -interféron-n1 lymphoblastoïde. Dans cette étude, sur 60 patients, 22 étaient en rémission complète dont 15 encore à 4 ans de recul, et 25 en rémission partielle. Pour Leventhal et al, l'interféron est indiqué chez les patients nécessitant des exérèses tous les deux mois ou plus [103]. Deunas et al rapportent la plus grosse série d'utilisation de l'interféron. Sur 125 patients traités de 1983 à 1991, 70% n'ont pas récidivé après traitement. Cet auteur a noté que l'interféron était plus efficace s'il était débuté très tôt dans l'histoire de la maladie. Il faut noter que seuls 60 patients ont bénéficié d'un recul de plus de 3 ans. De plus la population concernée par cette

étude était très hétérogène en terme de gravité de la maladie et il est probable que certains d'entre eux auraient évolué favorablement sans interféron. Néanmoins ce traitement a permis la décanulation des patients trachéotomisés ce qui est un bon critère d'efficacité dans des formes agressives. Bomholt et al sur 8 patients avec un traitement de 5 mois n'ont eu qu'un échec mais à 11 mois de recul 4 avaient récidivé [107]. L'interféron, en dehors de quelques cas de neurotoxicité rapportés [27], présente peu d'effets indésirables graves. Un des problèmes majeurs de l'interféron est le risque d'effet rebond à l'arrêt du traitement et qui survient dans un délais de 4 mois [103]. La plupart des auteurs tentent de pallier à ce problème par une décroissance progressive des doses d'interféron [57]. Par ailleurs, certains patients sont non-répondeurs à l'interféron. Cette résistance s'expliquerait par une production inadaptée d'anticorps qui, en plus de diminuer l'activité virale, neutraliseraient l'interféron [108]. Pour Weck et Leventhal, le taux de réponse positive à l'interféron est le même qu'il y ait ou non des anticorps neutralisant [109]. Pour certains auteurs, ces patients resteraient répondeurs à une seconde cure d'interféron [103] alors que pour d'autres, les patients restent résistants quelque soit le nombre de cures [57]. Une nette différence a été notée entre les différentes formes d'interféron. Le taux de patients développant des anticorps neutralisants est estimé à 25% avec le Roferon et à 3% avec l'intron-A pour Von Wussow et al [110], 38% (Roferon) vs 17% (Intron) pour Oberg et al [111]. Enfin, le mode d'action de l'interféron dans les papillomatoses n'est pas clairement établi. Steinberg a montré que le virus était toujours présent 40 mois après le traitement, expliquant ainsi les résurgences à distance [108]. Par conséquent, l'interféron peut apporter un bénéfice à un grand nombre de patients. L'effet rebond est le problème principal et justifie une décroissance progressive. L'existence de non-répondeurs produisant des anticorps neutralisant justifie la préférence pour l'Intron-A. Si certains auteurs préconisent ce traitement dans les formes agressives, peu d'études avec groupe contrôle sont disponibles pour apprécier véritablement l'impact quantitatif et la population à qui s'adresse ce traitement.

Les auto-vaccins ou vaccins autogènes (autoantigen therapy) ont été proposés dès 1968 [58]. Pourtant, en dehors de quelques applications sporadiques [112, 113], peu d'études ont finalement été réalisées. Brandt et al l'ont appliqué chez 22 patients avec des résultats encourageants [114](abstract). Sur 17 patients, Stephens et al ont obtenu 14 bons résultats sous la forme d'une diminution du nombre de papillomes et d'un espacement des interventions nécessaires [115]. Soixante treize des 95 patients traités par Traissac ont été améliorés [68]. Cependant un recul de plus de deux ans n'a été possible que pour la moitié des malades. La durée moyenne du traitement était de 13 mois avec des extrêmes allant de 1 mois

à 12 ans et le nombre moyen d'ampoules injectées par personnes était de 50 (de 4 à 321). Si la majorité des patients présente une amélioration, il semble qu'une bonne partie d'entre eux nécessite un protocole relativement lourd. Par ailleurs, la bonne réponse de ces vaccins repose sur la quantité de vaccin injectée et donc sur la quantité de papillomes prélevés. Les patients présentant de petits papillomes, même très gênants, peuvent difficilement tirer profit de ce traitement. Il faut préciser que le laser CO<sub>2</sub> a été systématiquement associé à ce traitement puisqu'il est nécessaire de prélever de nouveaux papillomes. La réalisation des autovaccins nécessite un circuit complexe et coûteux. L'étude de Traissac L. et Devars F., annoncée dans un rapport de la société française d'ORL en 1992, n'a malheureusement pas pu être réalisée. Proposée en pleine interrogation collective sur divers produits biologiques contaminés, le ministère aurait manifesté son opposition au stade ultime de la démarche administrative (communication personnelle de F. Devars). Aucune étude n'a d'ailleurs été réalisée depuis 1987 en dehors de la mise au point d'un modèle animal [116]. Celui-ci suggère pourtant que l'agressivité de l'HPV proviendrait effectivement d'un défaut immunitaire individuel plus que d'un changement de pathogénicité du virus. Cela explique probablement le regain d'intérêt pour les vaccins exogènes dont les résultats d'études devraient paraître en 2002 (Communiqué de presse, J.R. Neefe, [www.stressgen.com](http://www.stressgen.com)).

Plusieurs antiviraux ont été testés parmi lesquels l'Acyclovir, la Ribavirin, et le Cidofovir. Kiroglu rapporte 9 guérisons sur 12 avec 18 mois de recul après 6 mois de traitement par l'Acyclovir [117]. Une diminution de l'extension des papillomes a été observée chez des patients atteints de formes très agressives [118, 119]. Ce même auteur a montré que l'acyclovir ne permettait pas de compenser l'effet rebond à l'arrêt de l'interféron. Morrison n'a par contre pas mis en évidence d'intérêt de l'Acyclovir chez 3 patients [120]. Malgré le peu d'effets indésirables de cette molécule et sa disponibilité, seuls 29 patients à travers 5 publications entre 1991 et 2000 ont bénéficié de l'Acyclovir. 22 patients ont eu une réponse positive (rémission ou régression) avec un recul moyen de 18 mois. Le peu d'études réalisées est peut-être lié à l'absence de connaissance sur le mode d'action de cette molécule dans cette indication. La fréquence des coinfections par les virus HSV ou EBV, surtout dans les formes agressives [81] de papillomatoses explique peut-être l'efficacité de l'acyclovir. Six patients ont été traités par la Ribavirin per os seule, précédée d'une injection IV initiale, ou associée à des nébulisations et en ont tiré un bénéfice [62, 63, 121]. Même si ces cas rapportés montrent un intérêt à l'utilisation de la Ribavirin, le nombre de patients reste limité et une étude avec groupe contrôle est nécessaire. Enfin, le cidofovir a été testé sous différentes formes dans les papillomatoses. Il a été utilisé avec succès par voie intraveineuse chez des patients présentant

des atteintes très diffuses et désespérées [122, 123]. Son utilisation a surtout été récemment proposée sous forme d'injections intralésionnelles.

L'injection intralésionnelle de Cidofovir est un concept qui se situe entre le traitement de la lésion-papillome et le traitement de la maladie-HPV. L'antiviral est injecté directement dans la lésion papillomateuse. Snoeck et al rapportent 14 rémissions complètes sur 17 patients [64]. Un patient présentant une forme très agressive a présenté, après une réponse positive courte, une poursuite évolutive. Un patient était en stabilisation à 1 an après le traitement. Un patient a été perdu de vue. Sur les 14 patients en rémission, 4 ont rechuté mais ont présenté à nouveau une réponse très favorable à une nouvelle injection. Les résultats préliminaires de l'étude prospective avec groupe contrôle de Wilson et al, débutée en 2000, semblent également très prometteurs [124]. L'étude en cours de Pransky et al, avec 3 ans de recul pour la moitié des patients, montre des résultats positifs (rémissions pour les uns, très nette diminution du nombre de papillomes et du nombre d'endoscopies nécessaires pour les autres) chez 10 patients sur 10 [125]. Au total, 40 patients ont bénéficié de l'injection intralésionnelle de Cidofovir, à travers 3 études sérieuses et 3 cas isolés. Le recul est encore très insuffisant à la fois pour attester de l'effet durable de ce traitement et de son innocuité mais les résultats sont très positifs et aucun effet indésirable n'a été noté.

## 5 CONCLUSION

La papillomatose laryngée est une infection virale qui touche surtout le larynx et à tout âge. Le terme juvénile n'est pas adapté et seule la distinction entre forme agressive et non agressive a un intérêt. Les formes agressives sont celles nécessitant plus de dix interventions au total, plus de 3-4 interventions par an ou une trachéotomie.

La recherche et le typage de l'HPV doivent être systématiques car présentent un intérêt pronostic.

Le traitement des lésions papillomateuses n'est que symptomatique. Il repose sur l'association du laser et de la microchirurgie pour l'étage glottique. Il semble qu'un plus grand nombre d'interventions moins radicales, et notamment épargnant la commissure antérieure, soit préférable. L'objectif est avant tout de traiter le symptôme, prévenir l'obstruction et éviter les séquelles iatrogènes. Lorsque le nombre d'interventions apporte plus de morbidité que d'amélioration, l'adjonction d'un traitement de fond est préférable.

Le traitement de l'infection par l'HPV n'existe pas. Si les espoirs misés sur l'I3C, les autovaccins et l'acide rétinoïque s'amenuisent, plusieurs traitements à visée curatrice peuvent apporter un bénéfice important. Parmi ceux-ci, l'alpha-interferon, l'injection intralésionnelle de Cidofovir et les antiviraux IV sont les plus disponibles. Etant donnée le coût, les protocoles, les effets indésirables de ces traitements, ils ne sont indiqués que dans les formes pour lesquelles le traitement de la lésion est mis en défaut. A ce jour il semble qu'ils doivent être réservés aux formes agressives.

De nouvelles thérapeutiques récemment proposées semblent très prometteuses. Les résultats des études les concernant devraient paraître dans le courant de l'année 2002. C'est le cas du vaccin exogène HspE7 (J.R. Neefe), des injections intralésionnelles du vaccin ourlien (N. Pashley) et des injections intralésionnelles du Cidofovir dont les effets bénéfiques devraient être confirmés par une étude randomisée (S.M. Pransky).

La mise au point récente de modèles animaux de papillomatoses et d'infections virale à HPV devrait permettre une meilleure compréhension pathogénique et l'établissement de nouvelles thérapeutiques. Comme dans toute pathologie virale le but est d'obtenir une régression des papillomes sans intervention locale et à moindre effet adverse afin d'appliquer ce traitement à tout patient.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987;97(6):678-85.
2. Lindeberg H. Laryngeal papillomas: histomorphometric evaluation of multiple and solitary lesions. *Clin Otolaryngol* 1991;16(3):257-60.
3. Kimberlin DW, Malis DJ. Juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: possibilities for successful antiviral therapy. *Antiviral Res* 2000;45(2):83-93.
4. Doyle DJ, Gianoli GJ, Espinola T, Miller RH. Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope* 1994;104(5 Pt 1):523-7.
5. Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2001;111(1):57-69.
6. Bhat SP, Sundaram P, Kamble RT, Joshi JM. Recurrent respiratory papillomatosis. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2000;42(1):35-7.
7. François M. Papillomatose laryngée. In: SAS E, editor. *Encyclopédie médico Chirurgicale*. Paris; 2000. p. 20-705-A-10, p.
8. Lindeberg H, Elbrond O. Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. *Clin Otolaryngol* 1990;15(2):125-31.
9. Woisard V, Flores P, Icart J, Bessede JP, Guerrier B, Traissac L, et al. [Is laryngeal papillomatosis always juvenile?]. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1997;118(4):259-61.
10. Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(5):372-6.
11. Ossoff RH, Werkhaven JA, Dere H. Soft-tissue complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1991;101(11):1162-6.
12. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102(8 Pt 1):580-3.
13. Dickens P, Srivastava G, Loke SL, Larkin S. Human papillomavirus 6, 11, and 16 in laryngeal papillomas. *J Pathol* 1991;165(3):243-6.
14. Sakakura A, Yamamoto Y, Takasaki T, Makimoto K, Nakamura M, Takahashi H. Recurrent laryngeal papillomatosis developing into laryngeal carcinoma with human papilloma virus (HPV) type 18: a case report. *J Laryngol Otol* 1996;110(1):75-7.
15. Rihkanen H, Aaltonen LM, Syrjanen SM. Human papillomavirus in laryngeal papillomas and in adjacent normal epithelium. *Clin Otolaryngol* 1993;18(6):470-4.
16. Kashima H, Wu TC, Mounts P, Heffner D, Cachay A, Hyams V. Carcinoma ex-papilloma: histologic and virologic studies in whole-organ sections of the larynx. *Laryngoscope* 1988;98(6 Pt 1):619-24.

17. Green GE, Bauman NM, Smith RJ. Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33(1):187-207.
18. Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L, et al. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1992;102(1):9-13.
19. Bennett RS, Powell KR. Human papillomaviruses: associations between laryngeal papillomas and genital warts. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6(3):229-32.
20. Puranen MJ, Yliskoski MH. Exposure of an infant to cervical human papillomavirus infection of the mother is common. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1039-45.
21. Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A. Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986;68(6):795-9.
22. Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(8):935-9.
23. Clarke J, Terry RM, Lacey CJ. A study to estimate the prevalence of upper respiratory tract papillomatosis in patients with genital warts. *Int J STD AIDS* 1991;2(2):114-5.
24. Hallmo P, Naess O. Laryngeal papillomatosis with human papillomavirus DNA contracted by a laser surgeon. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991;248(7):425-7.
25. Kashima HK, Kessis T, Mounts P, Shah K. Polymerase chain reaction identification of human papillomavirus DNA in CO2 laser plume from recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;104(2):191-5.
26. Abramson AL, DiLorenzo TP, Steinberg BM. Is papillomavirus detectable in the plume of laser-treated laryngeal papilloma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116(5):604-7.
27. Bergler WF, Gotte K. Current advances in the basic research and clinical management of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257(5):263-9.
28. Shapshay SM, Rebeiz EE, Bohigian RK, Hybels RL. Benign lesions of the larynx: should the laser be used? *Laryngoscope* 1990;100(9):953-7.
29. Rimell FL, Shapiro AM, Mitskavich MT, Modreck P, Post JC, Maisel RH. Pediatric fiberoptic laser rigid bronchoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114(3):413-7.
30. Mikkelsen PG. Laryngeal papillomatosis with airway obstruction in an infant. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45(5):645-8.
31. Bergler W, Honig M, Gotte K, Petroianu G, Hormann K. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with argon plasma coagulation. *J Laryngol Otol* 1997;111(4):381-4.

32. Brophy JW, Scully PA, Stratton CJ. Argon laser use in papillomas of the larynx. *Laryngoscope* 1982;92(10 Pt 1):1164-7.
33. McMillan K, Shapshay SM, McGilligan JA, Wang Z, Rebeiz EE. A 585-nanometer pulsed dye laser treatment of laryngeal papillomas: preliminary report. *Laryngoscope* 1998;108(7):968-72.
34. Bower CM, Waner M, Flock S, Schaeffer R. Flash pump dye laser treatment of laryngeal papillomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107(12):1001-5.
35. Sullivan CA, Rader A, Abdul-Karim FW, Abbass H, Mohr RM. Dose-related tissue effects of the CO<sub>2</sub> and noncontact Nd:YAG lasers in the canine glottis. *Laryngoscope* 1998;108(9):1284-90.
36. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121(12):1386-91.
37. Munksgaard AB, Bonde J, Valentin N. [Ignition of the endotracheal tube during CO<sub>2</sub> laser therapy of upper airway disorders]. *Ugeskr Laeger* 1991;153(25):1805.
38. Hirshman CA, Smith J. Indirect ignition of the endotracheal tube during carbon dioxide laser surgery. *Arch Otolaryngol* 1980;106(10):639-41.
39. Burgess GE, 3rd, LeJeune FE, Jr. Endotracheal tube ignition during laser surgery of the larynx. *Arch Otolaryngol* 1979;105(9):561-2.
40. Kaeder CS, Hirshman CA. Acute airway obstruction: a complication of aluminum tape wrapping of tracheal tubes in laser surgery. *Can Anaesth Soc J* 1979;26(2):138-9.
41. Ossoff RH. Laser safety in otolaryngology--head and neck surgery: anesthetic and educational considerations for laryngeal surgery. *Laryngoscope* 1989;99(8 Pt 2 Suppl 48):1-26.
42. Patel RS, MacKenzie K. Powered laryngeal shavers and laryngeal papillomatosis: a preliminary report. *Clin Otolaryngol* 2000;25(5):358-60.
43. Myer CM, 3rd, Willging JP, McMurray S, Cotton RT. Use of a laryngeal micro resector system. *Laryngoscope* 1999;109(7 Pt 1):1165-6.
44. Zeitels SM, Sataloff RT. Phonomicrosurgical resection of glottal papillomatosis. *J Voice* 1999;13(1):123-7.
45. Sataloff RT, Heuer RJ, Rosen DC. Adult onset laryngeal papillomas. *Ear Nose Throat J* 1994;73(3):142.
46. Shikowitz MJ. Comparison of pulsed and continuous wave light in photodynamic therapy of papillomas: an experimental study. *Laryngoscope* 1992;102(3):300-10.
47. Abramson AL, Shikowitz MJ, Mully VM, Steinberg BM, Amella CA, Rothstein HR. Clinical effects of photodynamic therapy on recurrent laryngeal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118(1):25-9.

48. Lofgren LA, Ronn AM, Abramson AL, Shikowitz MJ, Nouri M, Lee CJ, et al. Photodynamic therapy using m-tetra(hydroxyphenyl) chlorin. An animal model. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(12):1355-62.
49. Byhardt RW, Almagro U. The role of radiation therapy in the treatment of recurrent adult laryngeal papillomatosis. *Am J Clin Oncol* 1988;11(2):131-7.
50. Lindeberg H, Elbrond O. Malignant tumours in patients with a history of multiple laryngeal papillomas: the significance of irradiation. *Clin Otolaryngol* 1991;16(2):149-51.
51. Lie ES, Engh V, Boysen M, Clausen OP, Kvernfold H, Stenersen TC, et al. Squamous cell carcinoma of the respiratory tract following laryngeal papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 1994;114(2):209-12.
52. Newfield L, Goldsmith A, Bradlow HL, Auborn K. Estrogen metabolism and human papillomavirus-induced tumors of the larynx: chemo-prophylaxis with indole-3-carbinol. *Anticancer Res* 1993;13(2):337-41.
53. Auborn K, Abramson A, Bradlow HL, Sepkovic D, Mullooly V. Estrogen metabolism and laryngeal papillomatosis: a pilot study on dietary prevention. *Anticancer Res* 1998;18(6B):4569-73.
54. Coll DA, Rosen CA, Auborn K, Potsic WP, Bradlow HL. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with indole-3-carbinol. *Am J Otolaryngol* 1997;18(4):283-5.
55. Bjeldanes LF, Kim JY, Grose KR, Bartholomew JC, Bradfield CA. Aromatic hydrocarbon responsiveness-receptor agonists generated from indole-3-carbinol in vitro and in vivo: comparisons with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991;88(21):9543-7.
56. Baron S, Tying SK, Fleischmann WR, Jr., Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. *Jama* 1991;266(10):1375-83.
57. Deunas L, Alcantud V, Alvarez F, Arteaga J, Benitez A, Bopuza M, et al. Use of interferon-alpha in laryngeal papillomatosis: eight years of the Cuban national programme. *J Laryngol Otol* 1997;111(2):134-40.
58. Holinger PH, Shipkowitz NL, Holper JC, Worland MC. Studies of etiology of laryngeal papilloma and an autogenous laryngeal papilloma vaccine. *Acta Otolaryngol* 1968;65(1):63-9.
59. Shipkowitz NL, Holper JC, Worland MC, Holinger PH. Evaluation of an autogenous laryngeal papilloma vaccine. *Laryngoscope* 1967;77(6):1047-66.
60. Bonagura VR, Hatam L, DeVoti J, Zeng F, Steinberg BM. Recurrent respiratory papillomatosis: altered CD8(+) T-cell subsets and T(H)1/T(H)2 cytokine imbalance. *Clin Immunol* 1999;93(3):302-11.
61. Perrick D, Wray BB, Leffell MS, Harmon JD, Porubsky ES. Evaluation of immunocompetency in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Allergy* 1990;65(1):69-72.

62. Morrison GA, Kotecha B, Evans JN. Ribavirin treatment for juvenile respiratory papillomatosis. *J Laryngol Otol* 1993;107(5):423-6.
63. McGlennen RC, Adams GL, Lewis CM, Faras AJ, Ostrow RS. Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis. *Head Neck* 1993;15(6):504-12; discussion 512-3.
64. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Naesens L, De Clercq E, et al. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine]. *J Med Virol* 1998;54(3):219-25.
65. Alberts DS, Coulthard SW, Meyskens FL, Jr. Regression of aggressive laryngeal papillomatosis with 13-cis-retinoic acid (accutane). *J Biol Response Mod* 1986;5(2):124-8.
66. Bell R, Hong WK, Itri LM, McDonald G, Strong MS. The use of cis-retinoic acid in recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: a randomized pilot study. *Am J Otolaryngol* 1988;9(4):161-4.
67. Mehta P, Herold N. Regression of juvenile laryngobronchial papillomatosis with systemic bleomycin therapy. *J Pediatr* 1980;97(3):479-80.
68. Traissac L, Devars F, Petit J, Portmann D, Papaxanthos M, Benchaqroun L, et al. [Result of the treatment of juvenile papillomatosis of the larynx. Apropos of 158 cases]. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1987;108(3):221-4.
69. Avidano MA, Singleton GT. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112(2):197-202.
70. Kawanami T, Bowen A. Juvenile laryngeal papillomatosis with pulmonary parenchymal spread. Case report and review of the literature. *Pediatr Radiol* 1985;15(2):102-4.
71. Borkowski G, Sommer P, Stark T, Sudhoff H, Luckhaupt H. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256(7):370-2.
72. Traissac L. Papillomatose laryngée dite papillomatose juvénile. In: Arnette, editor. *Le laser en ORL*. Paris: société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de pathologie cervico-faciale; 1993. p. 109-112.
73. J. Brugère HS. *lésions précancéreuses des muqueuses des voies aéro-digestives supérieures*. Masson ed. Paris; 1994.
74. Lindeberg H, Johansen L. The presence of human papillomavirus (HPV) in solitary adult laryngeal papillomas demonstrated by in-situ DNA hybridization with sulphonated probes. *Clin Otolaryngol* 1990;15(4):367-71.
75. Bergstrom L. Laryngeal papillomatosis: recurrence after 33-year remission. *Laryngoscope* 1982;92(10 Pt 1):1160-3.
76. Erisen L, Fagan JJ, Myers EN. Late recurrences of laryngeal papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122(9):942-4.

77. Steinberg BM, Topp WC, Schneider PS, Abramson AL. Laryngeal papillomavirus infection during clinical remission. *N Engl J Med* 1983;308(21):1261-4.
78. Benjamin B, Parsons DS. Recurrent respiratory papillomatosis: a 10 year study. *J Laryngol Otol* 1988;102(11):1022-8.
79. Chipps BE, McClurg FL, Jr., Freidman EM, Adams GL. Respiratory papillomas: presentation before six months. *Pediatr Pulmonol* 1990;9(2):125-30.
80. Armstrong LR, Preston EJ, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, et al. Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):107-9.
81. Pou AM, Rimell FL, Jordan JA, Shoemaker DL, Johnson JT, Barua P, et al. Adult respiratory papillomatosis: human papillomavirus type and viral coinfections as predictors of prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104(10 Pt 1):758-62.
82. Rimell FL, Shoemaker DL, Pou AM, Jordan JA, Post JC, Ehrlich GD. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. *Laryngoscope* 1997;107(7):915-8.
83. Cole RR, Myer CM, 3rd, Cotton RT. Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck* 1989;11(3):226-30.
84. Rabbett WF. Juvenile laryngeal papillomatosis. The relation of irradiation to malignant degeneration in this disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1965;74(4):1149-63.
85. Shapiro RS, Marlowe FI, Butcher J. Malignant degeneration of nonirradiated juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976;85(1 Pt 1):101-4.
86. Bjelkenkrantz K, Olofsson J, Stal O, Grontoft O. Juvenile laryngeal papilloma: histologic and photometric evaluation of atypia. *Laryngoscope* 1983;93(4):468-74.
87. Rehberg E, Kleinsasser O. Malignant transformation in non-irradiated juvenile laryngeal papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256(9):450-4.
88. Sugar J, Vereczkey I, Toth J. Some etio-pathogenetic factors in laryngeal carcinogenesis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15(2-4):195-9.
89. Bauman NM, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Clin North Am* 1996;43(6):1385-401.
90. McCullough DW, McNicol PJ. Laryngeal carcinoma associated with human papillomavirus type 16. *J Otolaryngol* 1991;20(2):97-9.
91. Harries ML, Juman S, Bailey CM. Recurrent respiratory papillomatosis in the larynx: re-emergence of clinical disease following surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;31(2-3):259-62.
92. Grasl MC, Donner A, Schragl E, Aloy A. Tubeless laryngotracheal surgery in infants and children via jet ventilation laryngoscope. *Laryngoscope* 1997;107(2):277-81.

93. Weisberger EC, Miner JD. Apneic anesthesia for improved endoscopic removal of laryngeal papillomata. *Laryngoscope* 1988;98(7):693-7.
94. Kattner MN, Clark GD. Recurrent respiratory papillomatosis. *Nurse Anesth* 1993;4(1):28-35.
95. Muler H, Peytral C, Vacher S, Henin JM, Mak D, Aubert P. [Evaluation of 6 years of CO2 laser microsurgery in laryngology]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1984;101(5):411-4.
96. Andrews SE. Laser ablation of recurrent laryngeal papillomas in children. *Aorn J* 1995;61(3):532-40, 543-4.
97. Wetmore SJ, Key JM, Suen JY. Complications of laser surgery for laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 1985;95(7 Pt 1):798-801.
98. Saleh EM. Complications of treatment of recurrent laryngeal papillomatosis with the carbon dioxide laser in children. *J Laryngol Otol* 1992;106(8):715-8.
99. Crockett DM, McCabe BF, Shive CJ. Complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96(6):639-44.
100. Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, Steinberg BM, Nouri M. Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *Laryngoscope* 1998;108(7):962-7.
101. Abramson AL, Shikowitz MJ, Mullooly VM, Steinberg BM, Hyman RB. Variable light-dose effect on photodynamic therapy for laryngeal papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120(8):852-5.
102. Mullooly VM, Abramson AL, Shikowitz MJ. Dihematoporphyrin ether-induced photosensitivity in laryngeal papilloma patients. *Lasers Surg Med* 1990;10(4):349-56.
103. Ieventhal BG, Kashima HK. Long term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alpha-n1. Papilloma study group. *N Engl J Med* 1991;325:613-617.
104. Mattot M, Ninane J, Hamoir M, Moulin D, Mustin V, Vermeylen C, et al. Combined CO2-laser and alfa recombinant interferon treatment in five children with juvenile laryngeal papillomatosis. *Acta Clin Belg* 1990;45(3):158-63.
105. 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(7):401-7.
106. Lusk RP, McCabe BF, Mixon JH. Three-year experience of treating recurrent respiratory papilloma with interferon. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96(2 Pt 1):158-62.
107. Bomholt A. Interferon therapy for laryngeal papillomatosis in adults. *Arch Otolaryngol* 1983;109(8):550-2.

108. Steinberg BM, Gallagher T, Stoler M, Abramson AL. Persistence and expression of human papillomavirus during interferon therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114(1):27-32.
109. Weck PK, Leventhal BG, Brand C, Finter NB. Detection and incidence of neutralizing antibodies to interferon-alpha-n1. *J Interferon Res* 1989;9 Suppl 1:S37-43.
110. Von Wussow P, Hehlmann R, Hochhaus T, Jakschies D, Nolte KU, Prummer O, et al. Roferon (rIFN-alpha 2a) is more immunogenic than intron A (rIFN-alpha 2b) in patients with chronic myelogenous leukemia. *J Interferon Res* 1994;14(4):217-9.
111. Oberg K, Alm G. The incidence and clinical significance of antibodies to interferon-a in patients with solid tumors. *Biotherapy* 1997;10(1):1-5.
112. Bretagne MC, Derelle J, Bernard C, Perrin C, Hoeffel JC. [Aerodigestive papillomatosis in an infant]. *J Radiol* 1989;70(8-9):487-90.
113. Pinson L, Guichaud F, Mattern P, Bui Ding G, Mermet JL. [Immunologic treatment of laryngeal papillomatosis by means of autoantigen therapy (tissue and viral)]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1976;93(4-5):323-4.
114. Brandt RH, Christoph B, Solisch P, Hahnefeld H, Liebermann H. [Vaccinations therapy of laryngeal papillomatosis (author's transl)]. *Z Erkr Atmungsorgane* 1980;155(2):254-61.
115. Stephens CB, Arnold GE, Butchko GM, Hardy CL. Autogenous vaccine treatment of juvenile laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 1979;89(10 Pt 1):1689-96.
116. Nicholls PK, Klaunberg BA, Moore RA, Santos EB, Parry NR, Gough GW, et al. Naturally occurring, nonregressing canine oral papillomavirus infection: host immunity, virus characterization, and experimental infection. *Virology* 1999;265(2):365-74.
117. Kiroglu M, Cetik F, Soyulu L, Abedi A, Aydogan B, Akcali C, et al. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary report. *Am J Otolaryngol* 1994;15(3):212-4.
118. Endres DR, Bauman NM, Burke D, Smith RJ. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. A pilot study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103(4 Pt 1):301-5.
119. Lopez Aguado D, Perez Pinero B, Betancor L, Mendez A, Campos Banales E. Acyclovir in the treatment of laryngeal papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991;21(3):269-74.
120. Morrison GA, Evans JN. Juvenile respiratory papillomatosis: acyclovir reassessed. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993;26(2):193-7.
121. Balauuff A, Sira J, Pearman K, McKiernan P, Buckels J, Kelly D. Successful ribavirin therapy for life-threatening laryngeal papillomatosis post liver transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;5(2):142-4.

122. Dancey DR, Chamberlain DW, Krajden M, Palefsky J, Alberti PW, Downey GP. Successful treatment of juvenile laryngeal papillomatosis-related multicystic lung disease with cidofovir: case report and review of the literature. *Chest* 2000;118(4):1210-4.
123. Armbruster C, Kreuzer A, Vorbach H, Huber M. Successful treatment of severe respiratory papillomatosis with intravenous cidofovir and interferon alpha-2b. *Eur Respir J* 2001;17(4):830-1.
124. Wilson WR, Hashemiyooun R, Hawrych A. Intralesional cidofovir for recurrent laryngeal papillomas: preliminary report. *Ear Nose Throat J* 2000;79(4):236-8, 240.
125. Pransky SM, Brewster DF, Magit AE, Kearns DB. Clinical update on 10 children treated with intralesional cidofovir injections for severe recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126(10):1239-43.