

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

2022

Papillomatose respiratoire récurrente

Novembre 2022

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

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



Sommaire

SOMMAIRE	2
LISTE DES ABREVIATIONS	4
PREAMBULE	5
SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	6
1. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE DE LA PRR	14
1.1. DEFINITION	14
1.2. ÉPIDEMIOLOGIE ACTUELLE	15
1.2.1. PRR chez l'enfant.....	15
1.2.2. PRR chez l'adulte	15
1.2.3. Complications bronchopulmonaires.....	15
2. MODE(S) DE TRANSMISSION DE LA PRR : OU EN EST-ON ?	16
2.1. GENERALITES	16
2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRR JUVENILE.....	17
2.3. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA PRR DE L'ADULTE	18
3. DIAGNOSTIC INITIAL : EVALUATION INITIALE, BILAN CLINIQUE ET PARA-CLINIQUE	19
3.1. SUSPICION CLINIQUE / ENDOSCOPIE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE	19
3.1.1. Techniques diagnostiques.....	19
3.1.2. Évaluation initiale par un ORL pédiatrique	21
3.2. BILAN D'EXTENSION.....	24
3.3. CONFIRMATION ANATOMO-PATHOLOGIQUE	24
3.4. GENOTYPAGE VIRAL.....	25
3.5. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	25
4. PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE	27
4.1. METHODES CHIRURGICALES.....	27
4.2. MODALITES.....	30
4.3. INDICATIONS ACTUELLES.....	31
4.4. ANESTHESIE.....	31
5. PRISE EN CHARGE MEDICALE : MODALITES ET INDICATIONS ACTUELLES CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE	34
5.1. TRAITEMENTS MEDICAUX ACTUELS	34
5.2. TRAITEMENTS ANCIENS	37
5.3. SUIVI ET SURVEILLANCE	39
6. MODALITES DE SUIVI : RADIOLOGIQUE, ANATOMOPATHOLOGIQUE DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE	41
6.1. MARQUEURS HISTOLOGIQUES DE LA PAPILLOMATOSE.....	41
<i>Dysplasie, marqueur histologique de sévérité de la PRR lorsqu'elle est de haut grade</i>	41
6.2. ÉVOLUTION MALIGNNE	42
6.3. ÉVALUATION DE LA VOIX.....	43
7. ACCOMPAGNEMENT DANS LA VIE QUOTIDIENNE	45
8. VACCINATION PREVENTIVE ET THERAPEUTIQUE : OU EN EST-ON ?	46
8.1. VACCINATION PREVENTIVE.....	46
8.2. VACCINATION THERAPEUTIQUE	47
<i>Vaccin anti-HPV</i>	47
<i>Vaccin combiné Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)</i>	49
9. VERS UN REGISTRE NATIONAL DE LA PRR	51
10. RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE	52

10.1.	DE L'ENFANT ET DE L'ADULTE	52
10.2.	TRANSITION ADOLESCENT-JEUNE ADULTE.....	52
10.3.	LA VACCINATION DANS LES RECOMMANDATIONS	53
10.4.	PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE ET DE L'ACCOUCHEMENT D'UNE MERE AVEC UNE PRR.....	54
	<i>Voie d'accouchement : voie basse / césarienne.....</i>	<i>54</i>
	<i>Traitement des condylomes pendant la grossesse.....</i>	<i>55</i>
	<i>Opération de la PRR pendant la grossesse.....</i>	<i>55</i>
	ANNEXE 1 : LISTE DES PARTICIPANTS	56
	ANNEXE 2 : COORDONNEES DES CENTRES DE REFERENCE ET DE COMPETENCE ET DE L'ASSOCIATION DE PATIENTS.....	58
	ANNEXE 3 : RESSOURCES UTILES	65
	ANNEXE 4 : SCORE DE DERKAY ET WIATRAK.....	66
	ANNEXE 5 : ECHELLE DERKAY/COLTERA.....	67

Liste des abréviations

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

Préambule

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

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

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

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

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

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site de la HAS et sur celui de la Filière TETECOUCO (<https://www.tete-cou.fr/parcours-de-soins/pnds-et-recommandations>).

Synthèse à destination du médecin traitant

Papillomatose respiratoire récurrente (PRR) : définition et épidémiologie

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est une maladie respiratoire rare causée par le virus du papillome humain (HPV), et principalement par les génotypes HPV 6 et HPV 11. Elle se caractérise par le développement de papillomes exophytiques affectant la muqueuse des voies aéro-digestives supérieures, avec une forte prédilection pour le larynx (plus de 95% des cas).

Cette maladie peut toucher les enfants (de moins de 12 ans, avec un pic entre 5 et 9 ans), elle sera appelée PRR juvénile mais également les jeunes adultes avec un début des symptômes entre 20 et 40 ans, elle sera alors appelée PRR adulte. Ces appellations se réfèrent à l'âge de début de la maladie, quel que soit l'âge du patient ensuite.

La prévalence de la PRR juvénile est estimée à 4 pour 100 000. Seulement un très faible pourcentage d'enfants exposés à l'HPV développe la maladie.

La prévalence de la forme adulte est d'environ 1,8 pour 100 000 ; les hommes sont plus touchés que les femmes.

Présentation clinique

Les signes dépendent de l'étendue et de la progression des lésions, et peuvent comporter une dysphonie, une toux, un stridor, une dyspnée chronique progressive, voire une dyspnée aiguë.

Chez l'enfant, le profil clinique caractéristique de la PRR est la triade dysphonie, stridor, dyspnée.

Chez l'adulte, la dysphonie est le signe d'appel le plus courant.

Du fait du faible diamètre des voies respiratoires, les signes ont tendance à être plus sévères chez l'enfant ce qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

L'évolution clinique de la maladie varie d'une présentation légère avec parfois rémission spontanée, à une maladie agressive et chronique.

Une forme agressive se définit par la nécessité de plus de 4 interventions chirurgicales par an de désobstruction des voies respiratoires.

La forme juvénile est généralement plus agressive que la forme adulte, avec de multiples lésions papillomateuses et un taux de récurrence élevé.

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

Les symptômes, en particulier la dysphonie chez l'adulte et la dyspnée chez l'enfant, sont les indications les plus déterminantes du traitement.

Diagnostic

Les premiers signes d'appel de la PRR sont laryngés : une dysphonie avec rauçité de la voix, ou aphonie, un stridor et une dyspnée inspiratoire voire une détresse respiratoire aiguë.

Moins fréquemment, les enfants atteints de PRR peuvent présenter des symptômes évocateurs d'asthme / respiration sifflante, une toux chronique, des pneumonies récurrentes, une dyspnée, une hémoptysie, une dysphagie, un retard de croissance et des événements apnéiques.

Tout enfant ayant des laryngites à répétition, une toux chronique ou un asthme atypique doit être adressé en consultation d'ORL pédiatrique.

Des antécédents maternels et / ou paternels de verrues génitales sont des éléments qui, s'ils sont connus, doivent également alerter.

Du fait du caractère peu spécifique des signes cliniques, du caractère progressif avec longtemps une bonne tolérance clinique, le diagnostic est souvent retardé — parfois réalisé jusqu'à un an après le début des symptômes.

La PRR est diagnostiquée par nasofibroscopie et confirmée par laryngobronchoscopie directe avec biopsies.

La nasofibroscopie souple, réalisable en consultation ORL à tout âge, permet la visualisation des papillomes : lésions sessiles ou pédiculées dont la couleur est celle de la muqueuse adjacente. Elle renseignera également sur l'extension des lésions, la perméabilité des voies aériennes, la mobilité des cordes vocales et l'urgence d'une intervention chirurgicale.

L'analyse anatomopathologique des lésions assure le diagnostic définitif de la PRR.

D'autres explorations complémentaires peuvent être réalisées : scanner, PET-scan, IRM et radiographie pulmonaires.

Évaluation en urgence

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

Les enfants présentant des signes d'obstruction progressive des voies respiratoires, des difficultés à s'alimenter, un retard de croissance, des pneumonies récurrentes doivent de préférence être adressés à un ORL faisant partie du réseau des Centres Maladies Rares des malformations ORL rares (MALO), ou du moins à un ORL

pédiatrique ayant une expertise des voies respiratoires pédiatriques, pour rechercher une PRR.

Prise en charge

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

La PRR est difficile à traiter en raison de sa nature virale, de son évolution récidivante et de sa faculté à se propager le long des voies respiratoires hautes et basses ainsi qu'au niveau de la muqueuse pharyngée.

Lorsqu'elle est agressive en termes de récurrence et d'extension, la prise en charge peut nécessiter l'association de traitements chirurgicaux répétés et d'un traitement médical adjuvant.

- chirurgicale

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

Plusieurs options chirurgicales sont disponibles à ce jour pour le traitement de la PRR : laryngoscopie avec usage d'instruments froids, de laser (notamment CO₂), de coblation.

Une trachéotomie, bien que déconseillée, est parfois nécessaire.

Le patient (ou sa famille dans le cas d'une forme de l'enfant) doit être informé que cette maladie virale chronique ne pourra pas être guérie par la chirurgie, le virus restant présent dans les cellules épithéliales adjacentes et les tissus qui ne développent pas macroscopiquement des papillomes.

L'objectif est de préserver au mieux la qualité de vie en surveillant l'apparition de potentielles complications. La prise en charge de la PRR peut comporter des gestes répétés à des rythmes variables sur une durée prolongée.

Les enjeux thérapeutiques de la PRR sont :

- la désobstruction des voies aériennes,
- le dépistage et l'exérèse complète de lésions à potentiel dégénératif,
- la prévention des récurrences,
- la préservation de la qualité vocale des patients.

- médicale

Bien que la prise en charge chirurgicale reste le traitement de base de la PRR, jusqu'à 20% des patients atteints de la maladie ont besoin d'une thérapie adjuvante.

Les critères les plus largement adoptés pour commencer un traitement adjuvant sont :

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

Plusieurs thérapies adjuvantes intralésionnelles ou systémiques ont été décrites dans le traitement de la PRR. **Le cidofovir et le bevacizumab sont les agents les plus fréquemment utilisés, bien que leur utilisation soit hors AMM et nécessite des demandes d'accès dérogatoire itératives** (autorisations d'accès compassionnel, AAC, anciennement autorisations temporaires d'utilisation, ATU).

Une autre piste de recherche concerne les inhibiteurs d'une protéine de mort programmée (apoptose) exprimée à la surface des lymphocytes T : la protéine PD-1 (*Programmed cell Death protein 1*). L'association de cette molécule avec son ligand PDL-1, exprimé par les cellules tumorales, contribuerait à l'échappement au système immunitaire de l'hôte, et favorise ainsi la croissance du papillome. Cibler la voie PD-1 représente donc une stratégie prometteuse pour le traitement de la PRR.

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

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

Suivi du patient

Il existe peu de recommandations au sujet de la prise en charge postopératoire de la PRR. Des traitements de courte durée pour RGO sont parfois prescrits par les chirurgiens pour protéger le site opératoire du reflux ou de l'infection. Le repos vocal est également recommandé par certains opérateurs dans la période postopératoire, bien que demander un repos vocal strict soit illusoire chez l'enfant.

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

- Suivi clinique avec fibroscopie en consultation, et décision d'une endoscopie sous AG quand les lésions repoussent. La dysphonie est un élément déterminant pour l'indication de répéter les gestes laryngoscopiques. L'espacement entre deux consultations est à adapter en fonction de la rapidité des récurrences de la maladie et de la dysphonie, mais s'échelonne en général entre une consultation par mois et une par an (ex : 1-1-1-3-3 la première année puis si stable 3-3-6, etc.). Ce suivi en consultation est applicable aussi si le

patient reçoit un traitement médical en parallèle (ex : bevacizumab). Il s'accompagne d'un suivi en orthophonie et/ou phoniatrie.

- Programmation directe d'une autre endoscopie pour désobstruction avec éventuellement un traitement local adjuvant ainsi qu'un suivi par un orthophoniste et/ou un phoniatre.

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

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

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

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

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

Risque de malignité

Quelle que soit la localisation, l'infection tissulaire chronique par des HPV est connue pour son association avec un risque de prolifération épithéliale, associée à des lésions de dysplasie, voire à une transformation néoplasique.

Cependant, la plupart des cas des papillomes laryngés sont liés à une infection par les génotypes 6 et 11, considérés comme à faible risque de malignité ; une transformation maligne ne se produit que dans 5% des cas.

En présence de lésions de caractéristiques suspectes, la réalisation d'un PET scan et/ou d'une biopsie sont nécessaires. Les familles doivent être informées du risque accru de cancer en cas de maladie pulmonaire et le patient doit être suivi de près avec une surveillance clinique et par imagerie, obligatoirement par une équipe multidisciplinaire.

Evaluation de la voix

De nombreux patients atteints de PRR ont une voix de qualité fluctuante, allant d'une raucité plus ou moins marquée à une voix très aiguë (particulièrement gênante chez un garçon), d'un enrouement et d'une respiration difficile, à presque l'aphonie.

Une évaluation formelle de la voix peut aider à la gestion de la dysphonie chez ces patients, qui peut avoir d'importants retentissements dans la vie scolaire, professionnelle et sociale du patient.

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

Vaccination préventive

En France, le taux de couverture vaccinale est encore très insuffisant. Il ne permet pas d'espérer actuellement une protection des filles et des garçons contre les maladies liées à l'HPV, ni une réduction des PRR juvéniles. La HAS s'est positionnée récemment en faveur d'une vaccination universelle (filles et garçons) et celle-ci est maintenant recommandée. Le rôle de l'infection à HPV dans la genèse des PRR et l'effet potentiellement protecteur de la vaccination HPV sur cette pathologie sont encore trop peu connus des professionnels de santé.

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

- Gardasil 9[®] : vaccin nonavalent (VLP-L1 HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) :
 - pour les jeunes filles ou garçons dont la vaccination a été initiée :
 - entre 11 et 14 ans révolus : 2 doses IM espacées de 6 à 13 mois,

- entre 15 et 19 ans révolus : 3 doses IM selon un Schéma 0, 2 et 6 mois ;
- pour les hommes homosexuels jusqu'à 26 ans révolus :
 - 3 doses IM selon un schéma 0, 2 et 6 mois.

Recommandations de prise en charge

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

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

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

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

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

La transition adolescent – jeune adulte est à organiser en amont, ce d'autant qu'elle est souvent compliquée à vivre pour des patients suivis longtemps dans un même centre et par les mêmes professionnels. Il y a donc tout intérêt à ce que le suivi se fasse dans un centre de référence/compétence qui possède l'expertise et les contacts nécessaires à une prise en charge la plus adéquate possible tout au long de la vie du patient (<https://www.tete-cou.fr/offre-de-soins/reseau-malo>).

Accompagnement dans la vie quotidienne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1. Définition et épidémiologie de la PRR

1.1. Définition

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



Figure 1¹: Vue laryngoscopique directe d'un larynx pédiatrique atteint de PRR (Source : N. Leboulanger)

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

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

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

La PRR est difficile à traiter en raison de sa nature virale, de son évolution récidivante et de sa faculté à se propager le long des voies respiratoires hautes et basses ainsi qu'au niveau de la muqueuse pharyngée, bien qu'elle implique dans plus de 95 % des cas le larynx. Lorsqu'elle est agressive (une forme agressive est définie par plus de 4 interventions chirurgicales par an) en termes de récurrence et d'extension, la prise en charge peut nécessiter l'association de traitements chirurgicaux répétés et d'un traitement médical adjuvant.

1.2. Épidémiologie actuelle

1.2.1. PRR chez l'enfant

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

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

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

Le sex-ratio est équilibré.

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

1.2.2. PRR chez l'adulte

La prévalence est d'environ 1,8 pour 100 000 chez l'adulte, la maladie apparaissant le plus souvent entre 20 et 40 ans, avec des valeurs plus élevées chez les hommes.

L'incidence annuelle est d'environ 11,8 pour 100 000 adultes (données 2017) aux États-Unis.

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

1.2.3. Complications bronchopulmonaires

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

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

2.1. Généralités

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2.2. Physiopathologie de la PRR juvénile

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

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

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

Toutefois, certains arguments vont à l'encontre de cette théorie de transmission verticale. En effet, très peu de mères infectées par le HPV donnent naissance à des nouveau-nés positifs au HPV et, lorsque cela est le cas, la concordance de génotype d'HPV entre le nouveau-né et la mère n'est que de 47 à 69 %. De plus, la présence du HPV chez les nouveau-nés n'est pas toujours associée à la détection de l'ADN du HPV chez la mère au troisième trimestre de la grossesse, mais également au premier ou au deuxième trimestre uniquement.

Le risque de transmission verticale semble donc être assez rare. On ne peut cependant exclure une contamination du fœtus plus précocement lors de la grossesse. Il n'est pas possible, du fait des faibles preuves statistiques, d'établir des recommandations solides. Néanmoins, la réalisation d'une césarienne en cas de présence de lésions condylomateuses ano-génitales semble pouvoir être justifiée dans certains cas en tenant compte de la balance bénéfico-risque d'une telle intervention. Une simple antériorité de positivité à l'HPV chez la mère, elle, ne semble pas être un argument suffisant pour décider d'une naissance par césarienne.

Des observations suggèrent que le reflux gastro-œsophagien pourrait être un facteur de risque potentiel pour la PRR juvénile, contribuant à son développement en activant ou réactivant une contamination latente au HPV.

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

2.3. Physiopathologie de la PRR de l'adulte

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

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

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

3.1. Suspicion clinique / endoscopie diagnostique et thérapeutique

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

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

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

Évaluation en urgence

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

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

3.1.1. Techniques diagnostiques

► Laryngoscopie

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

Le geste permet la réalisation :

- d'une cartographie lésionnelle avec gradation de gravité permettant des comparaisons intra- et inter-individuelles via l'établissement du score Derkay-Wiatrak (Annexe 4) ;
- de biopsies pour la confirmation anatomopathologique du diagnostic et le typage viral ;
- du traitement chirurgical.

La gravité de la PRR peut être évaluée en utilisant le système de classement Derkay – Coltrera (cf. Annexe 5), qui classe l'étendue de la papillomatose à des sous-sites définis dans le tractus aérodigestif. Cette échelle a été développée pour permettre le suivi de la progression de la maladie d'un enfant, une communication précise entre les chirurgiens et une prise en charge adéquate.

► **Autres explorations complémentaires**

Scanner

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

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

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

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

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

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

Radiographie pulmonaire

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

3.1.2. Évaluation initiale par un ORL pédiatrique

Les premiers signes d'appel de la PRR juvénile sont laryngés : une dysphonie avec raucité de la voix, ou aphonie, un stridor et une dyspnée inspiratoire voire une détresse respiratoire aiguë. Les antécédents et les résultats de l'examen physique compatibles avec cette triade devraient inciter à consulter un ORL pédiatrique. Bien que l'enrouement chronique soit parfois négligé par les professionnels de proximité, le recours à l'ORL pédiatrique doit être envisagé pour exclure une lésion glottique. Moins fréquemment, les personnes atteintes de PRR peuvent présenter des symptômes évocateurs d'asthme / respiration sifflante, une toux chronique, des pneumonies récurrentes, une dyspnée, une hémoptysie, une dysphagie, un retard de croissance et des événements apnéiques. En cas de retard de diagnostic, les patients développent une obstruction sévère des voies respiratoires et parfois une détresse respiratoire.

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

La **nasofibroscopie souple**, réalisable en consultation à tout âge, permet la visualisation des papillomes : lésions sessiles ou pédiculées dont la couleur est celle de la muqueuse adjacente. Cela fournira des informations essentielles en ce qui

concerne la perméabilité des voies aériennes, la mobilité des cordes vocales et l'urgence d'une intervention chirurgicale. Des antécédents maternels et / ou paternels de verrues génitales sont des éléments qui, s'ils sont connus, doivent également alerter.

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

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

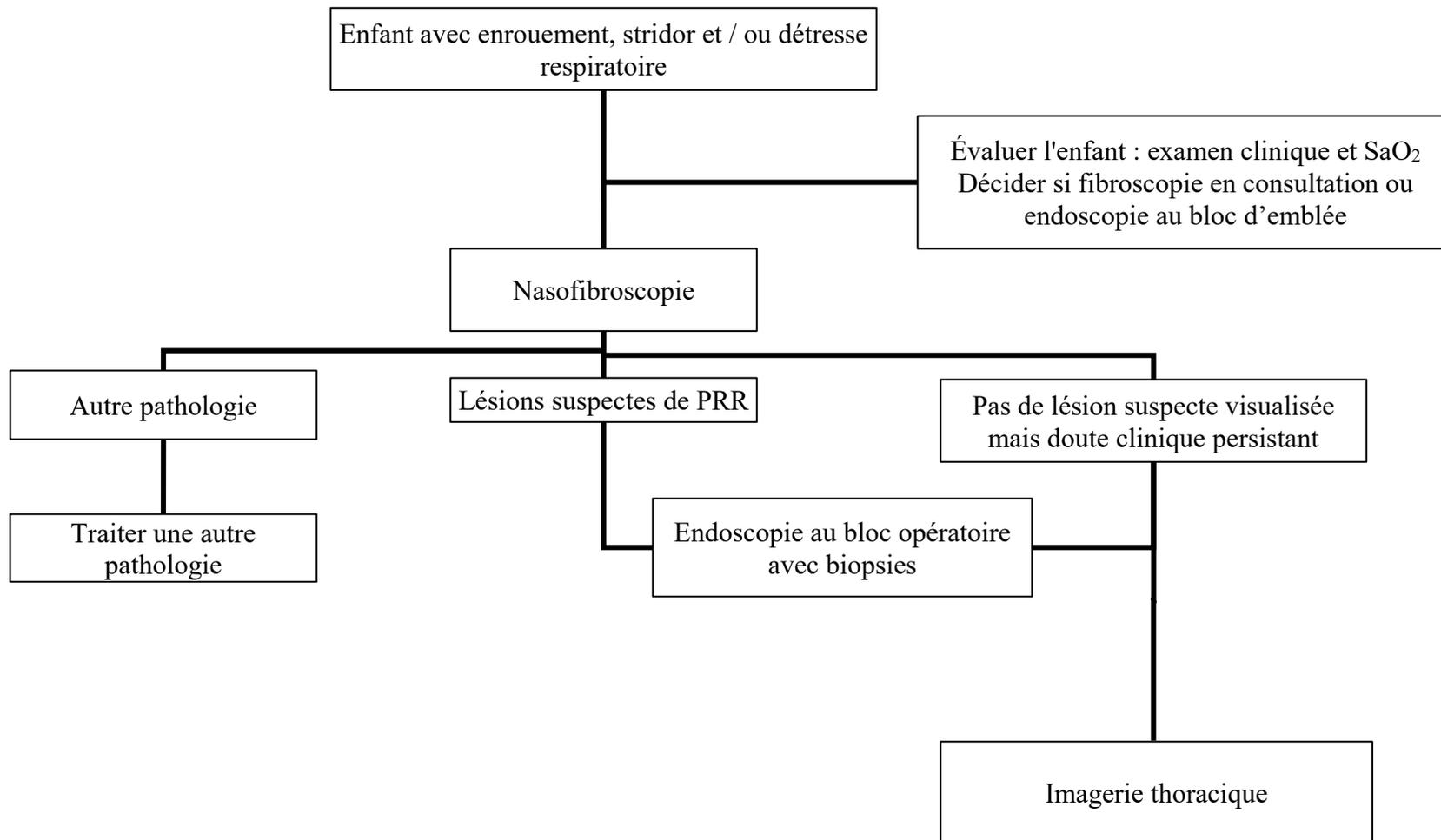


Figure 2 : Algorithme pour l'évaluation initiale d'un enfant présentant un enrouement, un stridor et / ou une détresse respiratoire. Un scanner est recommandé lors du bilan initial quelle que soit la localisation des lésions.

3.2. Bilan d'extension

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

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

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

3.3. Confirmation anatomo-pathologique

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

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

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

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

Plusieurs études ont porté sur l'intérêt de marqueurs immunohistochimiques pour évaluer la sévérité de la maladie. Des associations ont été identifiées entre les marqueurs CD8, p53 et p63 et la gravité de la papillomatose, pas toujours statistiquement significatives. Elles ne confirment pas l'utilité de proposer l'usage de ces anticorps pour le diagnostic.

3.4. Génotypage viral

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

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

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

3.5. Diagnostic différentiel

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

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

Atteinte focale	Atteinte diffuse
<ul style="list-style-type: none">- Néoplasies trachéales- Lésions traumatiques (sténose post-intubation, etc)- Maladies infectieuses et systémiques touchant les voies respiratoires et entraînant une sténose localisée	<ul style="list-style-type: none">- Granulomatose avec polyangéite (granulomatose de Wegener)- Amylose- Polychondrite récidivante- Trachéobronchomégalie- Affections granulomateuses (ex : tuberculose)- Neurofibromatose et sarcoïdose- Polype des cordes vocales- Asthme

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

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

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

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

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

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

4.1. Méthodes chirurgicales

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

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

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

Instruments froids

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

Microdébrideur

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

cependant difficile à utiliser dans la trachée moyenne à distale des adultes, en raison de la longueur limitée de l'instrument et de difficultés d'exposition.

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

Lasers

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

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

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

Le laser CO₂ peut être délivré via le microscope opératoire ou des instruments d'endoscopie. Il permet une élimination avec hémostase de petites lésions, avec précision et efficacité. C'est un outil de chirurgie endoscopique du larynx utilisé chez l'enfant depuis les années 70. Précis, efficace, son principal effet indésirable est la fibrose cicatricielle de la lamina propria superficielle que son utilisation peut générer. Il peut être utilisé en cabinet pour différents types de lésions vocales. Cependant, les patients ne doivent pas subir cette procédure s'ils présentent de multiples lésions volumineuses ou des lésions impliquant la zone sous-glottique, le ventricule laryngé ou (en cas de stabilité laryngée insuffisante) le bord libre d'une corde vocale.

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

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

Le traitement au laser de la PRR est efficace, mais n'empêche pas la récurrence. Par conséquent, des injections sous-lésionnelles de bevacizumab peuvent être

administrées pour essayer de limiter les repousses. Le couplage de l'agent antiangiogénique bevacizumab avec la photoangiolyse par laser KTP semble prometteur du fait de leurs mécanismes d'action complémentaires.

La thérapie photodynamique (TPD) a été développée à l'origine pour le traitement du cancer. Elle nécessite l'injection d'un photosensibilisateur et favorise l'apoptose par excitation laser de l'agent. Dans le traitement de la PRR, son utilisation pourrait réduire la sévérité de la maladie. Cependant, son efficacité clinique n'a pas encore été établie. La TPD est une stratégie de traitement peu invasive localement mais implique une photosensibilité du patient qui ne peut pas s'exposer au soleil le mois suivant l'injection à cause du risque de brûlures cutanées.

Coblation

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

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

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

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

La responsabilité de cet acte dans la dissémination distale de la maladie par la présence d'une canule de trachéotomie est évoquée mais cependant non prouvée.

En conséquence, de nombreux auteurs recommandent que la trachéotomie soit évitée chez les patients PRR dans la mesure du possible.

Complications

Les complications associées aux techniques chirurgicales sont :

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

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

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

4.2. Modalités

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

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

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

4.3. Indications actuelles

Les enjeux thérapeutiques de la PRR sont :

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

Les données actuelles indiquent que les PRR juvéniles requièrent un nombre d'interventions plus important que les PRR apparues à l'âge adulte. Les patients présentant un taux de récurrence élevé dans les mois qui suivent le diagnostic seraient plus susceptibles d'évoluer vers une maladie grave après la chirurgie.

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

4.4. Anesthésie

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

La ventilation spontanée pendant la chirurgie est recommandée si le patient peut la tolérer, avec l'aide si possible d'une hyperoxygénation par voie nasale. Les techniques intermittentes de réintubation permettront également de libérer le champ opératoire, mais au prix de réintubations multiples chronophages, potentiellement sources de lésions, et du risque au moins théorique de propagation du virus par voie iatrogène. Alternativement, le patient peut être intubé avec une sonde endotrachéale «laser-safe». Cependant, le tube obstrue la vue du chirurgien, ce qui en fait une option bien moins favorable.

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

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

Une bonne coopération pré- et peropératoire entre chirurgien et anesthésiste est primordiale. Ainsi, les principales actions visant à éviter les risques associés à

l'utilisation de sondes endotrachéales lors d'une chirurgie au laser des voies respiratoires sont :

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

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

Considérations anesthésiques chez l'enfant

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

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

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

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

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

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

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

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

5.1. Traitements médicaux actuels

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

Cidofovir en sous lésionnel/perfusion/aérosol

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

Efficacité

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

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

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) autorise la prescription de cidofovir en accès compassionnel (AAC) pour les patients affectés de papillomatose laryngée et/ou respiratoire basse réfractaire au traitement chirurgical après un avis collégial (de type réunion de concertation pluridisciplinaire).

Ce médicament semble montrer son efficacité en augmentant l'intervalle de temps entre les interventions et donc en diminuant le nombre de chirurgies nécessaires. Une étude rétrospective multicentrique internationale montre que le cidofovir en intralésionnel est l'un des piliers du traitement complémentaire contre la PRR et n'entraîne pas de toxicité.

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

Tolérance

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

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

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

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

Bevacizumab

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

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

Efficacité

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

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

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

Administré en intra-lésionnel, le bevacizumab semble être efficace chez les enfants atteints de PRR

Tolérance

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

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

Anti-PD-1

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

Cibler la voie PD-1 représente donc une stratégie prometteuse pour le traitement de la PRR. Un essai de phase II non randomisé pour le traitement des adultes atteints de PRR trachéale, bronchique, pulmonaire ou laryngée sévère avec l'anticorps

monoclonal anti-PD-1, le pembrolizumab (Keytruda®), est en cours d'examen par la FDA.

5.2. Traitements anciens

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

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

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

Il a été démontré qu'il diminue la croissance papillomateuse *in vitro* en modifiant le métabolisme des œstrogènes. Une étude clinique rapporte l'administration orale de I3C dans la PRR, avec une réponse (complète ou partielle) au traitement chez 67% des patients, plus faible pour les formes juvéniles que les formes adultes. L'I3C présente un avantage pour les enfants, car il est non invasif et administré par voie orale. Cependant, aucune autre étude concernant cet agent pour le traitement de la PRR n'est à notre connaissance prévue.

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

L'efficacité clinique de l'IFN dans le traitement de la PRR est controversée. Une étude a en effet présenté son efficacité chez 73% des patients traités, tandis qu'une autre a montré que la réduction initiale du taux de croissance des papillomes au cours des six premiers mois après le traitement n'était pas durable et devenait insignifiante ensuite. Les effets secondaires de l'IFN comprennent des troubles neurologiques et psychiques, une thrombocytopénie, une leucopénie, une perte de cheveux et de la fièvre.

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

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

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

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

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

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

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

Il a été testé par voie orale chez 3 patients gravement atteints de PRR juvénile comme traitement adjuvant avec une certaine efficacité pour deux d'entre eux, objectivée par l'allongement du délai inter-interventions et une amélioration des symptômes cliniques. Cependant, le propranolol n'a pas été évalué dans une étude contrôlée, et la qualité des preuves reste insuffisante pour en établir l'efficacité clinique.

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

Dans l'hypothèse où le reflux gastro-oesophagien (RGO) compliqué est un facteur de risque de PRR plus sévère, la cimétidine à haute dose a été administrée chez une seule patiente, atteinte d'une forme juvénile sévère. Il a été constaté une amélioration remarquable de son état clinique après le traitement.

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

L'HspE7 est une protéine recombinante de fusion entre la protéine de choc thermique (*heat shock protein*) 65 du *Mycobacterium bovis* et la protéine E7 du HPV-16. Un traitement par injection sous-cutanée de HspE7 a été décrit, conduisant à une diminution prometteuse de la fréquence des interventions et des réactions modérées au niveau du site d'injection.

5.3. Suivi et surveillance

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

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

Le repos vocal est également recommandé par certains opérateurs dans la période postopératoire, bien que demander un repos vocal strict soit illusoire chez l'enfant.

Aucune recommandation consensuelle n'a été définie concernant la prise en charge postopératoire.

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

- Suivi clinique avec fibroscopie en consultation, avec décision d'une endoscopie sous AG quand les lésions repoussent. La dysphonie est un élément déterminant pour l'indication de répéter les gestes laryngoscopiques. Autrement dit, le but n'est pas d'éradiquer la totalité des lésions visibles mais de traiter les lésions responsables de la dysphonie. L'espacement entre deux consultations est à adapter en fonction de la rapidité des récurrences de la maladie et de la dysphonie, mais s'échelonne en général entre une consultation par mois et une par an (ex : 1-1-1-3-3 la première année puis si stable 3-3-6, etc.). Ce suivi en consultation est applicable aussi si le patient reçoit un traitement médical en parallèle (ex : bevacizumab). Il s'accompagne d'un suivi en orthophonie et/ou phoniatrie.
- Programmation directe d'une autre endoscopie pour désobstruction avec éventuellement un traitement local adjuvant ainsi qu'un suivi par un orthophoniste et/ou un phoniatre. La consultation d'anesthésie pourra, selon les cas de figure, être délocalisée, faite à distance, la veille, ou sur site de manière traditionnelle.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Une étude semble montrer une probabilité plus forte de dépister les papillomatoses récidivantes à l'aide de l'imagerie à bande étroite que lors de l'examen à la lumière blanche.

6.1. Marqueurs histologiques de la papillomatose

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

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

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

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

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

Différentes études ont cherché à évaluer la prévalence de la dysplasie et du carcinome dans la PRR adulte et juvénile, et à identifier les facteurs de risque de cette transformation dysplasique.

Le taux de dysplasie en cas de PRR adulte peut atteindre de 10 à 55%, selon les études. L'âge d'apparition de la maladie pourrait être corrélé à un facteur de risque important de dysplasie ou de carcinome (plus l'âge est élevé, plus le taux serait important).

Pour les formes de PRR juvénile, il n'a pas été noté de dysplasie.

Cependant, compte tenu de la longue histoire naturelle de la maladie, le rôle de la dysplasie dans la prédiction des récives des voies supérieures, inférieures, et de la transformation maligne, est difficile à évaluer.

6.2. Évolution maligne

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

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

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

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

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

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

6.3. Évaluation de la voix

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

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

Différents outils peuvent être utilisés pour évaluer la voix :

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

L'altération de la voix peut être évaluée objectivement ; elle est corrélée significativement à une diminution de la qualité de vie.

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

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

7. Accompagnement dans la vie quotidienne

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

8.1. Vaccination préventive

Généralités sur la vaccination anti HPV

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

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

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

La vaccination HPV comme principale prévention de la PRR

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

Une baisse de l'incidence annuelle de la PRR a été constatée, passant de 0,16 à 0,02 pour 100 000 enfants entre 2012 et 2016. Parmi les 15 cas de PRR juvénile notés à l'échelle nationale, aucune des mères de ces enfants n'avait été vaccinée.

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

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

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

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

Le rôle de l'infection à HPV dans la genèse de la PRR et l'effet potentiellement protecteur de la vaccination HPV sur cette pathologie sont encore trop peu connus des professionnels de santé. Une information accrue concernant l'infection à HPV et son rôle dans la PRR est nécessaire, dans le but d'améliorer la sensibilisation des professionnels, des patients et des parents à la vaccination anti HPV.

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

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

8.2. Vaccination thérapeutique

Vaccin anti-HPV

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

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

Bien que la réponse en anticorps puisse être augmentée suite à son administration, la surveillance des lésions doit être poursuivie. De plus en plus d'éléments en faveur d'un

bénéfice du vaccin préventif sont notés dans le traitement des patients atteints de PRR, en réduisant les récurrences.

L'étude de l'effet de la vaccination adjuvante contre l'HPV chez l'adulte permet de constater une diminution de la morbidité (récurrences) ou une augmentation des intervalles inter-chirurgicaux (multipliés de 3 à plus de 7 fois). Ces améliorations peuvent s'expliquer par l'augmentation significative du taux moyen des anticorps anti-HPV chez les patients atteints de PRR qui est constatée après l'administration du vaccin. La majorité des rémissions sont survenues chez les hommes ; des bas niveaux d'œstrogènes pourraient théoriquement réduire la pénétration du virus dans la cellule et permettre aux anticorps neutralisants d'être plus efficaces.

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

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

La production d'anticorps sériques après vaccination par Gardasil® est associée à la présence d'anticorps dans la muqueuse laryngée. Ces anticorps pourraient prévenir la réinfection post-opératoire par les virus HPV encore présents après la chirurgie.

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

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

En outre, certaines études ne prennent pas en compte le seul effet de la vaccination, les patients pouvant recevoir un autre traitement adjuvant (par cidofovir et/ou bevacizumab).

Par ailleurs, d'autres résultats ne vont pas dans le sens d'un effet thérapeutique de vaccin, les patients pouvant connaître une évolution clinique similaire l'année suivant par rapport à l'année précédant la vaccination par Gardasil®.

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

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

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

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

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

Vaccin combiné Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR)

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

L'une d'elles retrouvait une rémission chez une majorité des enfants traités par injection locale du vaccin contre les oreillons au site du papillome après son excision chirurgicale au laser. Cette rémission survenait après une à dix injections, avec un suivi de 5 à 19 ans. Cependant, d'autres études réalisées n'ont pas montré d'effet bénéfique de ce vaccin comme traitement adjuvant sur le taux de rémission.

Cette injection intralésionnelle de vaccin ROR pourrait réduire significativement la charge virale HPV en comparaison avec la chirurgie seule. Ceci suggère que le vaccin ROR inhibe la réplication des papillomavirus. La charge virale est généralement élevée dans les cas de papillomatose récurrente et pourrait être un élément pronostique. L'effet curatif de ce traitement local reste à démontrer.

Par ailleurs, une autre étude s'est intéressée aux effets du ROR en comparaison avec le cidofovir chez l'enfant, tous deux administrés en injections locales comme traitement d'appoint après ablation au laser CO₂ des papillomes. Elle ne trouve aucune différence significative entre les deux traitements : score de sévérité Derkay de la maladie similaire dans les 2 groupes, sans différence significative du taux de rémission (défini par un score de 0 pendant > 6 mois) : 20% pour cidofovir sur un suivi de 3 ans et demi, 50% pour ROR sur un suivi de 5 ans et demi.

La tendance vers une évolution plus favorable dans le groupe ROR est peut-être représentative de l'histoire naturelle de la maladie qui tend à régresser avec le temps mais seulement chez certains enfants.

9. Vers un registre national de la PRR

L'établissement de bases de données nationales ou internationales pour les patients PRR est nécessaire pour augmenter les connaissances, permettre l'évaluation de la qualité entre les traitements et entre les départements et stimuler l'unification du traitement offert aux patients PRR.

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

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

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

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

10. Recommandations de prise en charge

10.1. De l'enfant et de l'adulte

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

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

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

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

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

10.2. Transition adolescent-jeune adulte

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

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

10.3. La vaccination dans les recommandations

Recommandation de la vaccination anti-HPV en population générale

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

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

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

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

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

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

papillomatose respiratoire récurrente, mais il y a peu de preuves d'un effet préventif dans la population jusqu'ici.

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

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

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

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

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

Voie d'accouchement : voie basse / césarienne

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

Un enfant sur six, né par césarienne de mère HPV-positif sera HPV-positif, mais le plus souvent de façon transitoire.

La transmission verticale de la mère infectée par l'HPV au nouveau-né serait augmentée lorsque l'enfant est né par voie basse (passage par un col infecté), mais sans infection persistante, les nourrissons étant négatifs 6 mois après l'accouchement. Il s'agirait donc d'une inoculation temporaire plutôt que d'une véritable infection verticale.

La césarienne diminue ce risque sans l'annuler. Différentes études ont rapporté des enfants présentant une infection au HPV même après césarienne (jusqu'à 15%), une hypothèse étant que l'infection se serait développée avant l'accouchement. En conclusion, l'accouchement par césarienne n'est pas complètement protecteur contre la contamination du nouveau-né par le HPV, et aucune autre procédure ou

complication pendant la grossesse n'a été observée pouvant augmenter ou diminuer le risque de PRR juvénile.

Traitement des condylomes pendant la grossesse

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

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

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

Opération de la PRR pendant la grossesse

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

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

Annexe 1 : liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

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

Groupe de travail multidisciplinaire

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

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

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration de ce PNDS ont complété une déclaration d'intérêt disponible sur le site Internet de la Filière TETECOUCO.

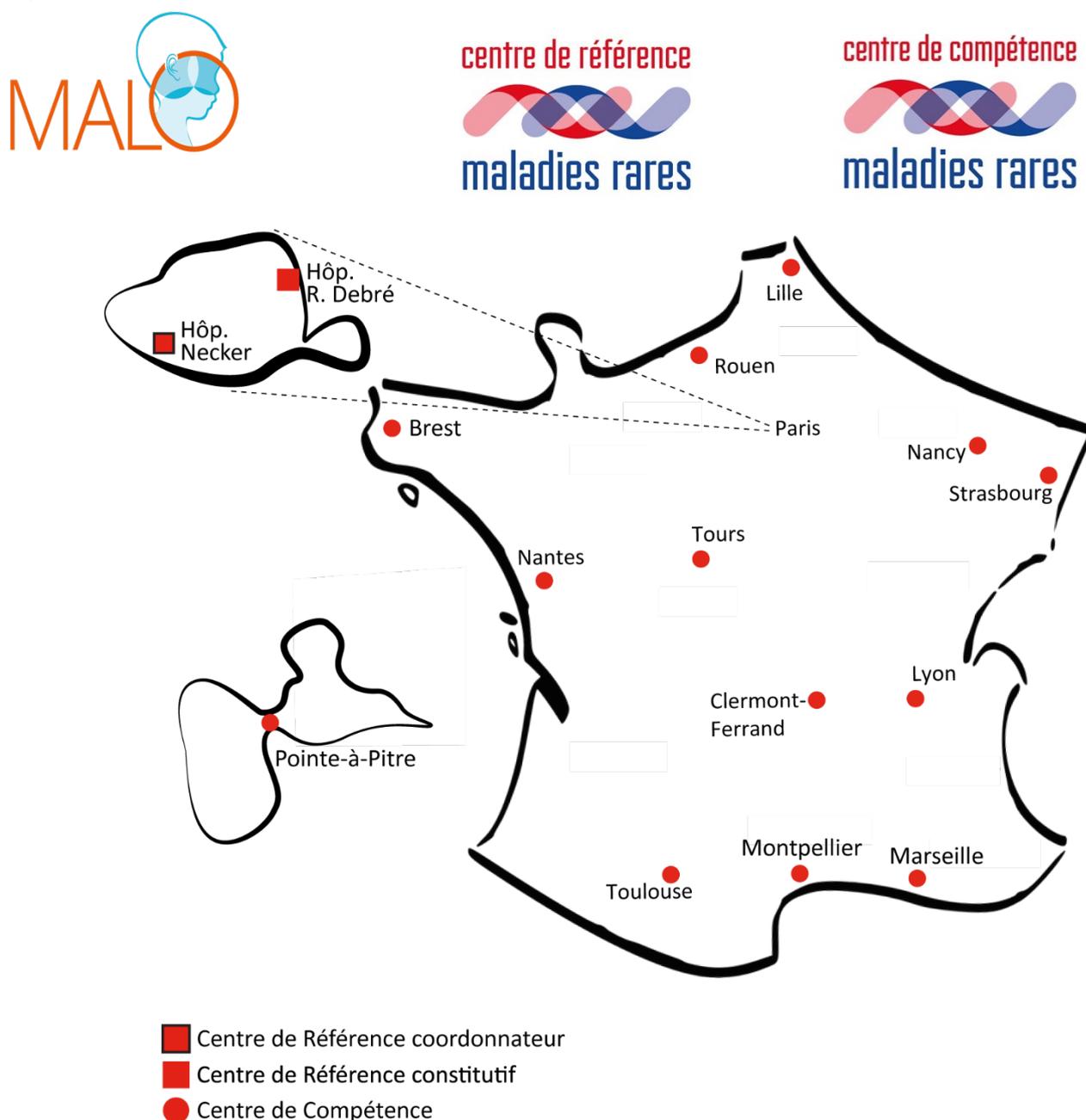
Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Annexe 2 : Coordonnées des centres de référence et de compétence et de l'association de patients

Dans le cadre des Plans Nationaux Maladies Rares successifs, des équipes expertes pour le diagnostic, la prise en charge et l'accompagnement des patients atteints d'une maladie ORL rare, parmi lesquelles la papillomatose respiratoire récurrente, ont été labellisées par le Ministère en charge de la Santé.

Ces équipes constituent le réseau national des « Malformations ORL rares » (MALO), dont la composition et les coordonnées actualisées peuvent être consultées sur le site Internet de la Filière de Santé Maladies Rares des Malformations de la tête, du cou et des dents (TETECO) dont il fait partie :

<https://www.tete-cou.fr/offre-de-soins/reseau-malo>



Le réseau MALO est coordonné par le Pr Françoise Denoyelle, responsable du Centre de Référence coordonnateur, situé au sein du Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale pédiatrique de l'Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

Centre de Référence Maladies Rares coordonnateur des malformations ORL rares (MALO)

Hôpital Universitaire Necker - Enfants malades

Service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale (ORL)

149 rue de Sèvres

75743 PARIS Cedex 15

<http://www.maladiesrares-necker.aphp.fr/malo/>

Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares des malformations ORL rares (MALO)

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

Ville	Etablissement	Type de centre	Médecin coordonnateur
Paris	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Hôpital Universitaire Necker-Enfants malades	Référence coordonnateur	Pr Françoise Denoyelle
Paris	Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Hôpital Robert Debré	Référence constitutif	Pr Thierry Van Den Abbeele
Brest	CHRU de Brest Hôpital Morvan	Compétence	Pr Rémi Marianowski
Clermont-Ferrand	CHU de Clermont-Ferrand Hôpital Gabriel Montpied	Compétence	Pr Thierry Mom
Lille	CHU de Lille Hôpital Jeanne de Flandre	Compétence	Pr Pierre Fayoux
Lyon	Hospices Civils de Lyon Hôpital Femme-Mère-Enfant Hôpital Edouard Herriot	Compétence	Pr Eric Truy
Marseille	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille Hôpital de la Timone Enfants	Compétence	Pr Richard Nicollas
Montpellier	CHU de Montpellier Hôpital Gui de Chauliac	Compétence	Pr Michel Mondain
Nancy	CHRU de Nancy Hôpitaux de Brabois - Hôpital d'Enfants	Compétence	Dr Laurent Coffinet
Nantes	CHU de Nantes Hôtel Dieu	Compétence	Dr Julie Boyer

Ville	Etablissement	Type de centre	Médecin coordonnateur
Pointe-à-Pitre	CHU de la Guadeloupe Centre Hospitalier des Abymes	Compétence	Pr Suzy Duflo
Rouen	CHU de Rouen Normandie Hôpital Charles Nicolle	Compétence	Pr Jean-Paul Marie
Strasbourg	CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre	Compétence	Pr Christian Debry
Toulouse	CHU de Toulouse Hôpital Pierre - Paul Riquet - Site Purpan	Compétence	Dr Marie-Noëlle Calmels
Tours	CHRU de Tours Hôpital Clocheville	Compétence	Pr Emmanuel Lescanne

La liste des Centres et leurs coordonnées actualisées sont disponibles sur :
<https://www.tete-cou.fr/offre-de-soins/reseau-malo>

Pour les atteintes pulmonaires, les personnes atteintes de PRR peuvent être prises en charge dans les Centres de Référence et de Compétence des maladies pulmonaires rares (OrphaLung) et des maladies respiratoires rares (RespiRare).

Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares des maladies pulmonaires rares (OrphaLung)

atteintes pulmonaires de l'adulte

membres de la Filière de Santé des Maladies Respiratoires Rares (RespiFil)

Ville	Etablissement	Type de centre	Médecin coordonnateur
Lyon	Hospices Civils de Lyon Hôpital Louis Pradel	Référence coordonnateur	Pr Vincent Cottin
Bobigny	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Avicenne	Référence constitutif	Pr Hilario Nunes
Dijon	CHU Dijon-Bourgogne Hôpital François Mitterand	Référence constitutif	Pr Philippe Bonniaud
Lille	Institut Coeur-Poumon	Référence constitutif	Pr Cécile Chenivresse
Paris	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Bichat – Claude Bernard	Référence constitutif	Pr Bruno Crestani
Paris	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Tenon	Référence constitutif	Pr Jacques Cadranel

Ville	Etablissement	Type de centre	Médecin coordonnateur
Besançon	Hôpital Jean-Minjoz	Compétence	Dr Anne Gondouin
Bordeaux	Hôpital du Haut Levêque	Compétence	Dr Elodie Blanchard
Caen	Hôpital Côte de Nacre	Compétence	Pr Emmanuel Bergot
Grenoble	Hôpital Michallon – Site Nord	Compétence	Dr Sébastien Quetant
Le Kremlin-Bicêtre	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Bicêtre	Compétence	Pr David Montani
Marseille	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille Hôpital Nord	Compétence	Pr Martine Reynaud-Gaubert
Montpellier	Hôpital Arnaud de Villeneuve	Compétence	Pr Arnaud Bourdin
Nancy	Hôpitaux de Brabois	Compétence	Dr Emmanuel Gomez
Nice	Hôpital Pasteur	Compétence	Pr Charles-Hugo Marquette
Paris	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Européen Georges Pompidou	Compétence	Pr Olivier Sanchez
Reims	Hôpital Maison Blanche	Compétence	Pr François Lebargy
Rennes	Hôpital Pontchaillou	Compétence	Pr Stéphane Jouneau
Rouen	Hôpital Charles Nicolle	Compétence	Dr Mathieu Salaun
Strasbourg	Nouvel Hôpital Civil	Compétence	Dr Sandrine Hirschi
Toulouse	Hôpital Larrey	Compétence	Dr Grégoire Prevot
Tours	Hôpital Bretonneau	Compétence	Pr Sylvain Marchand-Adam

La liste des Centres et leurs coordonnées actualisées sont disponibles sur :

<https://respifil.fr/ou-consulter/>

<http://www.maladies-pulmonaires-rares.fr>

Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares des maladies respiratoires rares (RespiRare)

atteintes pulmonaires de l'enfant

membres de la Filière de Santé des Maladies Respiratoires Rares (RespiFil)

Ville	Etablissement	Type de centre	Médecin coordonnateur
Paris	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Armand Trousseau	Référence coordonnateur	Pr Annick Clement
Paris	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Necker-Enfants malades	Référence constitutif	Pr Christophe Delacourt
Paris	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Robert Debré	Référence constitutif	Dr Benjamin Dudoignon
Créteil	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil	Référence constitutif	Pr Ralph Epaud
Angers	CHU d'Angers Site Larrey	Compétence	Dr Françoise Troussier
Besançon	CHRU de Besançon Hôpital Jean Minjoz	Compétence	Dr Marie-Laure Dalphin
Bordeaux	CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin – Enfants	Compétence	Dr Stéphane Debelleix
Bordeaux	CHU de Bordeaux Hôpital Pellegrin – Enfants	Compétence	Dr François Galodé
Brest	Hôpital Morvan	Compétence	Dr Pierrick Cros
Caen	Hôpital Clémenceau	Compétence	Pr Jacques Brouard
Clermont-Ferrand	CHU de Clermont- Ferrand Hôpital d'Estaing	Compétence	Dr Carole Egron
Dijon	Hôpital Bocage Central	Compétence	Dr Stéphanie Perez Martin
Grenoble	CHU Grenoble Alpes Site Nord Hôpital Couple Enfant	Compétence	Dr Églantine Hullo
La Réunion	CHU La Réunion Site Félix Guyon (Saint Denis)	Compétence	Dr Elsa Gachelin
La Réunion	CHU La Réunion Site Sud (Saint Pierre)	Compétence	Dr Caroline Perisson

Ville	Etablissement	Type de centre	Médecin coordonnateur
Le Kremlin-Bicêtre	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Bicêtre	Compétence	Pr Jean-François Papon
Lille	CHU de Lille Hôpital Jeanne de Flandre	Compétence	Dr Marie-Emilie Lampin
Lille	CHU de Lille Hôpital Jeanne de Flandre	Compétence	Dr Caroline Thumerelle
Limoges	CHU de Limoges Hôpital de la mère et de l'enfant	Compétence	Dr Céline Menetrey
Lyon	Hospices Civils de Lyon Hôpital Femme Mère Enfant	Compétence	Dr Bruno Massenavette
Lyon	Hospices Civils de Lyon Hôpital Femme Mère Enfant	Compétence	Pr Philippe Reix
Marseille	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille Hôpital de la Timone	Compétence	Pr Jean-Christophe Dubus
Montpellier	Hôpital Arnaud de Villeneuve	Compétence	Dr Gilles Cambonie
Montpellier	Hôpital Arnaud de Villeneuve	Compétence	Dr Marie-Catherine Renoux
Nancy	CHU de Nancy Hôpital de Brabois	Compétence	Dr Cyril Schweitzer
Nantes	Hôpital Mère-Enfant	Compétence	Dr Tiphaine Bihouée
Nice	Hôpitaux pédiatriques de Nice Fondation Lenval	Compétence	Dr Lisa Giovannini-Chami
Paris	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Robert Debré	Compétence	Dr Véronique Houdouin
Paris	Assistance Publique- Hôpitaux de Paris Hôpital Cochin	Compétence	Pr Pierre-Régis Burgel
Poitiers	CHU de Poitiers La Miletrie	Compétence	Dr Diana Potop
Reims	CHU de Reims American Memorial Hospital	Compétence	Dr Katia Bessasi Kabouya
Rennes	CHRU de Rennes Hôpital Sud	Compétence	Dr Clémentine Vigier
Rouen	CHU de Rouen Hôpital Charles Nicolle	Compétence	Pr Christophe Marguet

Ville	Etablissement	Type de centre	Médecin coordonnateur
Strasbourg	CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre	Compétence	Dr Audrey Breining
Strasbourg	CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre	Compétence	Dr Laurence Weiss
Toulouse	CHU de Toulouse Hôpital des Enfants	Compétence	Dr Géraldine Labouret
Tours	CHRU Hôpital de Clocheville	Compétence	Dr Isabelle Gibertini

La liste des Centres et leurs coordonnées actualisées sont disponibles sur :
<https://respifil.fr/ou-consulter/>

Association Vaincre PRR

Pour les personnes atteintes de papillomatose respiratoire récurrente et leurs familles, une association nationale s'est constituée, l'Association Vaincre PRR.



Vaincre PRR
 10 rue Guillaume Tell
 91140 Villebon sur Yvette
<https://www.vaincrepr.fr/>
vaincrelapapillomatose@gmail.com

Filière de Santé Maladies Rares des malformations de la tête, du cou et des dents (TETECOUCO)



Hôpital Universitaire Necker - Enfants malades
 Bâtiment Kirmisson, porte K2
 149, rue de Sèvres
 75015 Paris
 Tél. +33(0)1 44 49 25 36
<https://www.tete-cou.fr/>
contact.tetecou@aphp.fr

Filière de Santé Maladies Rares des maladies respiratoires rares (RespiFil)



Hôpital Bicêtre
 78, rue du Général Leclerc
 94270 Le Kremlin-Bicêtre
<https://respifil.fr/>
respifil.france@aphp.fr

Annexe 4 : Score de Derkay et Wiatrak

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

Total Clinical Score (Questions 1 through 4) = _____

Figure 3 : Score clinique (42).

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

LARYNX:

Epiglottis: Lingual surface___ Laryngeal surface___

Aryepiglottic folds: Right___ Left___

False vocal cords: Right___ Left___

True vocal cords Right___ Left___

Arytenoids: Right___ Left___

Anterior commissure_____

Posterior commissure_____

Subglottis_____

TRACHEA:

Upper one-third_____

Middle one-third_____

Lower one-third_____

Bronchi: Right___ Left___

Tracheotomy stoma_____

OTHER:

Nose_____

Palate_____

Pharynx_____

Esophagus___

Lungs_____

Other_____ **Total Anatomical Score** _____

Figure 4 : Score anatomique (42).

Total Score = Total Anatomical Score plus Total Clinical Score.

Annexe 5 : Echelle Derkay/Coltera

PATIENTS INITIALS : _____ DATE OF SURGERY _____ SURGEON _____

PATIENT ID # _____ INSTITUTION _____

1. How long since the last papilloma surgery? _____ days _____ weeks _____ months
 _____ years _____ don't know
 _____ this is the child's first surgery

2. Counting today's surgery, how many papilloma surgeries in the past 12 months? _____

3. Describe the patient's voice today :
 normal _____ (0) abnormal _____ (1) aphonic _____ (2)

4. Describe the patient's stridor today :
 absent _____ (0) present with activity _____ (1) present at rest _____ (2)

5. Describe the urgency of today's intervention :
 scheduled _____ (0) elective _____ (1) urgent _____ (2) emergent _____ (3)

6. Describe today's level of respiratory distress :
 none _____ (0) mild _____ (1) mod _____ (2) severe _____ (3) extreme _____ (4)

Total score of questions 3 – 6 = _____

LARYNX

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

TRACHEA :

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

OTHER :

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

TOTAL SCORE ALL SITES : _____ TOTAL CLINICAL SCORE : _____