

SFORL

SOCIÉTÉ FRANÇAISE
D'ORL ET DE CHIRURGIE
DE LA FACE ET DU COU

**RECOMMANDATION
POUR LA PRATIQUE CLINIQUE**

**Démarche diagnostique et thérapeutique
des infections virales en ORL**

Promoteur :
**Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie
et de Chirurgie de la Face et du Cou**

Avec la participation de la :
Société Française de microbiologie

D'ORGANISATION

Pr Natacha Teissier, ORL, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris
Pr Éric Truy, ORL, Hôpital Édouard Herriot, Lyon

Commission Expertise et Évaluation de la Société Française d'ORL & CFC :

Président : Pr Sébastien Vergez

Médecin coordonnateur : Dr Sophie Tronche

GROUPE DE TRAVAIL

Présidents :

Pr Natacha Teissier, ORL, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris

Pr Éric Truy, ORL, Hôpital Édouard Herriot, Lyon

Dr Yazan Abu-Shama, chef de clinique-assistant des hôpitaux, ORL, service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale, CHU de Nancy

Dr Mohamed Akkari, PH, ORL, service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, UAM d'ORL pédiatrique, Hôpital Gui de Chauliac Montpellier ; Université de Montpellier

Pr Sophie Alain, PU-PH, virologue, CHU de Limoges

Dr Charles Aussedat, chef de clinique-assistant des hôpitaux, ORL, service ORL, CHU de Tours ; Université François Rabelais

Dr Sophie Bartier, chef de clinique-assistant des hôpitaux, ORL, CHI de Créteil

Dr Émilie Béquignon, PHU, ORL, CHI de Créteil

Dr David Boutolleau, MCU-PH, virologue, Centre national de référence Herpès virus (laboratoire associé), service de virologie, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris

Dr Alice Boyez, PH, anatomopathologiste, CHI de Créteil Pr André Coste, PU-PH, ORL, CHI de Créteil

Dr Aurélie Coudert, interne en ORL, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon ; Université Claude Bernard Lyon 1, Centre de recherche en neurosciences de Lyon, INSERM U1028, CNRS U5292, Lyon

Pr Vincent Couloigner, PU-PH, ORL, service d'oto-rhino-laryngologie pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris ; Université de Paris

Pr Olivier Deguine, PU-PH, ORL, service d'ORL, otoneurologie et ORL pédiatrique, Hôpital Pierre Paul Riquet, CHU de Toulouse

Pr Suzy Duflo, PU-PH, ORL, service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale, CHU de Guadeloupe, Pointe-à-Pitre

Dr Vanessa Escuret, MCU-PH, virologue, Institut des agents infectieux, laboratoire associé au CNR des virus des infections respiratoires, Laboratoire de virologie, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Dr Frédéric Faure, PH, ORL, service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Édouard Herriot, Lyon

Dr Valentin Favier, chef de clinique assistant, ORL, département d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Gui de Chauliac, CHU de Montpellier

Dr Yohan Gallois, chef de clinique-assistant des hôpitaux, ORL, service d'ORL, otoneurologie et ORL pédiatrique, Hôpital Pierre Paul Riquet, CHU de Toulouse

Dr Sébastien Hantz, MCU-PH, virologue, CHU de Limoges

Dr Charlotte Hautefort, PH, ORL, service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris ; Université de Paris

Dr Ruben Hermann, ORL, Lyon

Pr Roger Jankowski, PU-PH, ORL, service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale, CHU de Nancy

Dr Benoîte Lassalle-Kinic, médecin de médecine physique et de réadaptation, Pôle de rééducation, Hôpital Central, CHRU de Nancy ; Institut régional de réadaptation, établissement de l'UGECAM Nord Est au Centre Louis Pierquin, Nancy

Pr Nicolas Leboulanger, PU-PH, ORL, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale pédiatrique, Hôpital Universitaire Necker-Enfants-Malades, AP-HP, Paris ; Université de Paris

Dr Jean-Christophe Leclere, chef de clinique-assistant des hôpitaux, ORL, service d'oto-rhino-laryngologie et chirurgie cervico-faciale, CHRU de Brest

Pr Gérard Lina, PU-PH, microbiologiste, Hospices Civils de Lyon

Pr Rémi Marianowski, PU-PH, ORL, service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital de Morvan, CHRU de Brest

Dr Benoît Michel, service de chirurgie maxillofaciale et plastique pédiatrique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris ; Université de Paris

Pr Haitham Mirghani, PU-PH, ORL, service ORL et chirurgie cervico-faciale. Hôpital Européen Georges Pompidou, AP-HP, Paris ; Université René Descartes, Paris

Pr Patrice Morand, PU-PH, virologue, CHU de Grenoble

Pr Cécile Parietti-Winckler, PU-PH, ORL, service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Central, CHRU de Nancy ; Centre de formation en audioprothèse, faculté de pharmacie, Université de Lorraine ; Laboratoire EA 3450 DevAH (Développement Adaptation Handicap), Université de Lorraine, Nancy

Dr Pierre Philouze, PHU, ORL, service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon ; Université Lyon 1, Lyon

Dr Soizic Pondaven-Letourmy, PH, ORL, service de chirurgie pédiatrique de la tête et du cou, Hôpital universitaire pédiatrique Clocheville, CHU de Tours

Dr Marion Rouault, ORL, assistante chef de clinique, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital Édouard Herriot, Hospices Civils de Lyon ; Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon

Dr Francois Simon, chef de clinique-assistant des hôpitaux, ORL, service d'ORL pédiatrique et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris ; Université de Paris

Pr Thierry Van Den Abbeele, PU-PH, ORL, service d'ORL pédiatrique et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris ; Université de Paris, FHU I2D2

Pr Benjamin Verillaud, MCU-PH, ORL, service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Lariboisière, AP-HP, Paris ; Université de Paris

GROUPE DE LECTURE

Dr Djaber Bellil, PH, ORL, service d'ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpital Nord-Ouest, Villefranche-sur-Saône

Moustapha Bensafi, directeur de recherche au CNRS, centre de recherche en neurosciences de Lyon, Inserm U1028-CNRS UMR5292-UCLB, centre hospitalier Le Vinatier-Neurocampus, Bron

Pr Philippe Céruse, PU-PH, ORL, chef du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital de la Croix-Rousse, Lyon

Dr Rémy Grosjean, ORL, chef du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital de Mercy-CHR-Metz-Thionville, Metz

Dr Liliane Grangeot-Keros, virologue, Académie nationale de pharmacie, Paris

Dr Gunther Huyghues des Etages, PH, ORL, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHU de la Guadeloupe, Pointe-à-Pitre

Dr Hélène Jeulin, MCU-PH, virologue, laboratoire de virologie, service de microbiologie, Pôle des laboratoires, CHRU de Nancy Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy

Dr Alexandre Lebret, ORL, service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, Hôpital Édouard Herriot, Lyon

Pr Christian Righini, PU-PH, ORL, chef du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale, CHUGA (CHU de Grenoble Alpes), Grenoble

Dr Allan Roux, PH, ORL, service ORL et chirurgie cervico-faciale, Hôpitaux Civils de Colmar, Colmar

Dr Christelle Vauloup-Fellous, MCU-PH, virologue, laboratoire de virologie, Hôpital Paul Brousse, Villejuif

**Organisation : Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie
et de Chirurgie de la Face et du Cou**

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| 1. Prélèvement rhinopharyngé chez l'adulte et l'enfant | 11 |
| 1.1. Technique | 11 |
| 1.2. Écouvillonnage rhinopharyngé | 11 |
| 1.3. Aspiration rhinopharyngée | 12 |
| 2. Pathologies de l'oreille | 13 |
| 2.1. Surdités d'origine virale | 13 |
| 2.1.1. Contexte clinique | 15 |
| 2.1.2. Recommandations | 40 |
| 2.1.3. Conclusion | 47 |
| 2.2. Déficit vestibulaire aigu : la névrite vestibulaire | 47 |
| 2.2.1. Épidémiologie | 47 |
| 2.2.2. Physiopathogénie | 47 |
| 2.2.3. Présentation clinique à la phase aiguë | 49 |
| 2.2.4. Évaluations instrumentales | 49 |
| 2.2.5. Modalités évolutives | 50 |
| 2.2.6. Diagnostic différentiel | 51 |
| 2.2.7. Prise en charge thérapeutique | 52 |
| 2.3. Viroses et paralysie faciale | 54 |
| 2.3.1. Tableau clinique et contexte | 54 |
| 2.3.2. Recommandation : quand demander un diagnostic virologique en cas de paralysie faciale ? | 58 |
| 2.4. Otites virales | 64 |
| 2.4.1. Virus et otites moyennes aiguës (OMA) | 64 |
| 2.4.2. Participation virale dans l'OMA | 65 |
| 2.4.3. Virus respiratoires et otite séreuse | 65 |
| 2.4.4. Interaction bactérienne et virale | 66 |
| 2.4.5. Efficacité des vaccinations virales sur les OMA | 66 |
| 3. Pathologies cervico-faciales | 67 |
| 3.1. Infection virales et manifestations buccales chez l'enfant | 67 |
| 3.1.1. Introduction | 67 |
| 3.1.2. Infections à Herpesviridae | 68 |
| 3.1.3. Famille des entérovirus | 72 |
| 3.1.4. Atteintes buccales à papillomavirus (HPV) | 73 |
| 3.2. Conclusion | 76 |
| 3.3. Laryngites, pharyngites, angines virales (recommandation) | 76 |
| 3.3.2. Mononucléose infectieuse | 83 |
| 4. Paralysies laryngées | 86 |
| 4.1. Introduction | 86 |
| 4.2. Virus varicelle-zona (VZV) | 86 |
| 4.3. Herpès simplex virus (HSV) | 87 |
| 4.4. Cytomégalovirus (CMV) | 88 |
| 4.5. Virus d'Epstein-Barr (EBV) | 89 |
| 4.6. Conclusion | 90 |
| 5. Adénopathies cervicales | 90 |
| 5.1. Orientation clinique | 90 |
| 5.1.1. Contexte | 90 |

| | |
|--|------------|
| 5.1.2. Examen clinique..... | 90 |
| 5.1.3. Examens complémentaires | 91 |
| 5.2. Étiologies | 91 |
| 5.2.1. Arbre décisionnel..... | 91 |
| 5.2.2. Causes virales..... | 92 |
| 5.3. Conclusion..... | 94 |
| 6. Virus et pathologie salivaire | 94 |
| 6.1. Introduction | 94 |
| 6.2. Principale atteinte virale des glandes salivaires : les oreillons | 94 |
| 6.2.1. Historique..... | 94 |
| 6.2.2. Physiopathologie | 95 |
| 6.2.3. Clinique..... | 95 |
| 6.2.4. Paraclinique..... | 95 |
| 6.2.5. Évolution..... | 96 |
| 6.2.6. Prévention : vaccination | 96 |
| 6.2.7. Traitement | 97 |
| 6.3. Autres parotidites virales [410–412]..... | 97 |
| 6.4. Infection par le VIH | 98 |
| 6.4.1. L'infection par le VIH doit être évoquée devant la présence d'une hypertrophie parotidienne chronique non expliquée | 98 |
| 6.4.2. Pathogénèse..... | 98 |
| 6.4.3. Diagnostic | 98 |
| 6.5. Virus et cancer des glandes salivaires | 98 |
| 7. Papillomatose de l'enfant | 99 |
| 7.1. Étiologie..... | 99 |
| 7.2. Épidémiologie | 99 |
| 7.3. Transmission | 100 |
| 7.4. Diagnostic virologique et anatomopathologique..... | 100 |
| 7.5. Clinique et exploration | 100 |
| 7.6. Évolution et facteurs de gravité..... | 102 |
| 7.7. Traitement | 102 |
| 7.7.1. Chirurgie endoscopique..... | 103 |
| 7.7.2. Traitements adjuvants | 103 |
| 8. Pathologie oropharyngée HPV-induite..... | 105 |
| 8.1. Épidémiologie des cancers oropharyngés HPV-induits | 105 |
| 8.2. Caractéristiques pathologiques et biologiques des cancers oropharyngés HPV-induits | 106 |
| 8.3. Vers une prise en charge spécifique..... | 106 |
| 8.3.1. Diagnostic moléculaire | 106 |
| 8.3.2. Des innovations thérapeutiques à venir..... | 108 |
| 8.4. Prévention..... | 109 |
| 8.4.1. Prévention primaire | 109 |
| 8.4.2. Prévention secondaire..... | 110 |
| 8.5. Conclusion..... | 110 |
| 9. Fosses nasales..... | 110 |
| 9.1. Rhinites, rhinopharyngites, coryza, sinusites..... | 110 |
| 9.1.1. Définition | 110 |
| 9.1.2. Épidémiologie | 111 |

| | |
|--|------------|
| 9.1.3. Physiopathologie | 112 |
| 9.1.4. Diagnostic | 113 |
| 9.1.5. Complications | 117 |
| 9.1.6. Traitement | 117 |
| 9.1.7. Conclusion..... | 120 |
| 9.2. Papillomes inversés et exophytiques des fosses nasales et des sinus : aspects cliniques et prise en charge, liens avec le virus HPV | 120 |
| 9.2.1. Introduction..... | 120 |
| 9.2.2. HPV et papillome inversé des fosses nasales et des sinus | 120 |
| 9.2.3. HPV et papillome exophytique des fosses nasales | 125 |
| 9.2.4. Conclusion..... | 126 |
| 9.3. Anosmie..... | 126 |
| 9.3.1. Covid 19 | 126 |
| 9.3.2. Grippe | 132 |
| 10. Grilles d'analyse de la littérature..... | 136 |
| 11. Bibliographie | 160 |

MÉTHODOLOGIE

Les banques de données Medline® et Pubmed® et Google Scholar ont été interrogées sur la période de 1920 à 2021. Seules les publications de langue française ou anglaise ont été retenues. Les publications ont été évaluées en niveaux de preuves et les recommandations proposées ont été classées selon la classification grade A, B, C ou accord professionnel selon un niveau de preuve scientifique décroissant, en accord avec le guide d'analyse de la littérature et de gradation des recommandations, publié par l'ANAES (janvier 2000)

CORRESPONDANCE ENTRE L'EVALUATION DE LA LITTÉRATURE ET LE GRADE DES RECOMMANDATIONS

(grille adaptée Score de Sackett)

| Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature | Force des recommandations |
|--|--------------------------------------|
| TEXTE : Argumentaire | Recommandation |
| Niveau 1 | |
| Essais comparatifs randomisés de forte puissance | Grade A |
| Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés | |
| Analyse de décision basée sur des études bien menées | Preuve scientifique établie |
| Niveau 2 | |
| Essais comparatifs randomisés de faible puissance | Grade B |
| Etudes comparatives non randomisées bien menées | |
| Etudes de cohorte | Présomption scientifique |
| Niveau 3 | |
| Etudes cas-témoins | |
| Essais comparatifs avec série historique | Grade C |
| Niveau 4 | |
| Etudes comparatives comportant des biais importants | Faible niveau de preuve scientifique |
| Etudes rétrospectives | |
| Séries de cas | |
| Etudes épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale) | |
| Toute autre publication (cas report, avis d'expert, etc) | |
| Aucune publication | Accord professionnel * |

*En l'absence de précision, les recommandations proposées correspondront à un accord professionnel.

Cette classification a pour but d'explicitier les bases des recommandations. L'absence de niveau de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

Cependant, l'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations élaborées ne sont pas pertinentes et utiles (exemple de l'efficacité de la mastectomie dans le cancer du sein, des antibiotiques dans l'angine,...).

D'après le Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations ANAES / Janvier 2000

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac anticorps
ACE2 enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ACV aciclovir
ADV adénovirus
AG anesthésie générale
AMM autorisation de mise sur le marché
ARN acide ribonucléique
ARNm acide ribonucléique messenger
ATT aérateur transtympanique
CDHR-3 cadherine-related family member 3 receptor
CDV cidofovir
CHIKV virus chikungunya
CMV cytomégalovirus
CNR centre national de référence
COP cancer oropharyngé
Covid-19 COronaVirus Disease 2019 (maladie à coronavirus 2019)
CRP C-reactive protein (protéine C réactive)
CV charge virale
DILS diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome
DPZ douleurs post-zostériennes
EA early antigen
EBV virus d'Epstein-Barr
EMG électromyogramme
EPOS European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis
EV entérovirus
GCV ganciclovir
gH glycoprotéine H
GISAID Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data
HA hémagglutinine
HAS Haute autorité de santé
HCSP Haut conseil de la santé publique
HHV human herpesvirus (herpèsvirus humain)
HIT Head Impulse Test
HMPV human metapneumovirus (metapneumovirus humain)
HPV human papillomavirus (papillomavirus humain)
HPV-HR papillomavirus humain à haut risque oncogène
HSI Hearing Screening Inventory
HSV herpes simplex virus (virus herpès simplex)
IARC International Agency for Research on Cancer
IC intervalle de confiance
ICAM-1 intracellular adhesion molecule 1
ICV Influenza C virus (virus de la grippe C)
IDV Influenza D virus (virus de la grippe D)
IFN interféron
Ig immunoglobuline
IHC immunohistochimie
IL interleukine
IRM imagerie par résonance magnétique
LCMV virus de la chorioméningite lymphocytaire

LCR liquide céphalorachidien
LCS liquide cérébrospinal
LDLR low density lipoprotein receptor
MNI mononucléose infectieuse
MST maladie sexuellement transmissible
NFS numération-formule sanguine
OMS Organisation mondiale de la santé
OR odds ratio
OSM otite sérumqueuse
PCR polymerase chain reaction
PEA potentiels évoqués auditifs
PFP paralysie faciale périphérique
PRR papillomatose respiratoire récurrente
ROR rougeole, oreillons, rubéole
RSA rhinosinusite aiguë
RSAB rhinosinusite aiguë bactérienne
RSAR rhinosinusite aiguë récurrente
RSAV rhinosinusite aiguë virale
RSVP rhinosinusite aiguë post-virale
RT-PCR reverse transcription polymerase chain reaction
RVO réflexe vestibulo-oculaire
SARS severe acute respiratory syndrome
SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2
SB surdité brutale
SBI surdité brutale idiopathique
SDRA syndrome de d trese respiratoire aigu 
SF-12 Short Form-12
Sida syndrome de l'immunod ficiency acquise
SPILF Société de pathologie infectieuse de langue française
TDM tomodensitom trie
TDR test de diagnostic rapide
TMPRSS2 transmembrane protease serine 2 (protéase transmembranaire   sérine 2)
TNF tumor necrosis factor
VADS voies aérodigestives supérieures
Val-ACV valaciclovir
Val-GCV valganciclovir
VAS voies aériennes supérieures
VCA viral capsid antigen
VHB virus de l'hépatite B
VHC virus de l'hépatite C
VHIT video head impulse test
VIH virus de l'immunodéficiency humaine
VNG vidéonystagmographie
VNS vid onystagmoscopie
VPN valeur prédictive négative
VPP valeur prédictive positive
VPPB vertiges positionnels paroxystiques bénins
VRS virus respiratoire syncytial
VS vitesse de sédimentation
VZV varicella-zoster virus (virus varicelle-zona)
WNV West Nile virus (virus West Nile)
ZIKV virus Zika

1. Prélèvement rhinopharyngé chez l'adulte et l'enfant

L'épithélium nasal est la porte d'entrée de nombreuses infections des voies respiratoires et joue également un rôle important dans la transmission des virus.

Le principe du prélèvement rhinopharyngé repose sur la collection de cellules de l'épithélium respiratoire infectées par le virus afin d'y détecter l'ARN du ou des virus recherchés par amplification du génome viral (PCR multiplex).

L'écouvillonnage rhinopharyngé est réalisé en routine pour diagnostiquer les infections respiratoires hautes d'origine virale, chez l'adulte et l'enfant. Actuellement, partout dans le monde, dans le contexte de pandémie à SARS-CoV-2, l'analyse par RT-PCR de prélèvement rhinopharyngé est réalisée massivement. Quel que soit le virus recherché, une mauvaise réalisation du prélèvement risque d'accroître le taux de faux négatif et de faire chuter la sensibilité du test.

La bonne réalisation du prélèvement est l'étape la plus importante pour le diagnostic biologique des pathologies infectieuses. Un prélèvement ne récoltant pas suffisamment de cellules risque d'aboutir à des résultats non fiables aux conséquences délétères [1] (accord professionnel).

Recommandation 1

Il est recommandé de bénéficier d'une formation pour réaliser correctement un écouvillonnage pharyngé afin de réduire le taux de faux négatifs. (Accord professionnel)

1.1. Technique

En règle générale, il est impératif de respecter scrupuleusement les protocoles d'hygiène afin d'éviter la propagation du virus.

Selon la contagiosité, il peut être nécessaire de faire porter un équipement de protection individuel. Par exemple, dans le cas du SARS-CoV-2, celui-ci comprend un masque FFP2 (ou de plus haut niveau de filtration), une charlotte, des lunettes, une blouse jetable à manches longues, un tablier jetable, des gants et des protège-chaussures.

Une courte explication de la procédure précède la réalisation de l'écouvillonnage afin de rassurer le patient et de faciliter sa coopération. Le patient est prévenu que le geste est désagréable et peut faire larmoyer. Un interrogatoire rapide s'assure que le patient ne présente pas de contre-indication (toute pathologie ou tout traitement entraînant un risque important d'épistaxis ou de brèche méningée) et permet d'obtenir des informations facilitant la réalisation du geste (meilleure respiration d'un côté par exemple indiquant une fosse nasale plus large). Deux techniques peuvent être utilisées : l'écouvillonnage rhinopharyngé ou l'aspiration rhinopharyngée pour les jeunes enfants.

1.2. Écouvillonnage rhinopharyngé

Le patient est assis tête droite. Dans cette position, il est plus aisé de suivre le plancher de la fosse nasale qui est perpendiculaire à l'axe du visage. Il est utile d'installer le patient dans un fauteuil d'examen avec appui-tête ou sur un lit d'examen en position demi-assise, tête appuyée, afin d'éviter le réflexe de recul de la tête au moment de l'introduction de l'écouvillon. Les enfants sont assis les pieds coincés entre les genoux d'un de leurs parents, une paume de main sur le front, l'autre main maintenant les deux bras.

Le patient doit être muni d'un masque chirurgical sur le visage si c'est un adulte et également si c'est un enfant en âge de le tolérer (à partir de 5–6 ans). Il lui est demandé de positionner le masque sous le nez en couvrant la bouche pour éviter les projections de gouttelettes en cas de toux ou d'éternuements provoqués par l'écouvillonnage. Il est proposé au patient de se moucher avant de procéder au prélèvement s'il présente une rhinorrhée importante. L'opérateur se place sur le côté du patient afin d'éviter les projections.

On commence par lever légèrement la pointe du nez pour bien visualiser l'entrée de la fosse nasale où l'écouvillon sera inséré doucement. L'écouvillon se tient comme un crayon/stylo. Le point clé est d'avoir deux points d'appui (le plancher de la fosse nasale et le septum) qui vont guider la progression de l'écouvillon jusqu'au cavum jusqu'à rencontrer une résistance ou une butée correspondant à la paroi postérieure du rhinopharynx. L'inclinaison à adopter correspond à celle du plan qui passe par le nez et l'oreille. La distance entre le vestibule narinaire et la paroi postérieure est de 8 à 10 cm chez l'adulte. Chez l'enfant, la profondeur de la fosse nasale est légèrement moindre (6 à 7 cm). En général, il y a un repère sur l'écouvillon qui indique la longueur à insérer, mais selon le kit de prélèvement, celui-ci n'est pas toujours présent. Il faut laisser l'écouvillon en place quelques secondes en effectuant un mouvement de rotation afin de récolter des cellules, puis retirer doucement l'écouvillon en continuant les mouvements de rotation. L'insertion de l'écouvillon au milieu de la fosse nasale, sans rester au contact des deux points d'appui, conduit à percuter la tête du cornet inférieur ou du cornet moyen, ce qui est douloureux et ne permet pas d'atteindre le rhinopharynx [1, 2] (Avis d'expert).

Recommandation 2

Il est recommandé d'avoir recours à la distraction, au mélange équimolaire oxygène/protoxyde d'azote ou à une anesthésie locale par spray chez l'enfant de plus de 6 ans. (Accord professionnel)

Il n'est pas nécessaire de prélever des deux côtés si l'écouvillonnage est correctement réalisé. En revanche, une anomalie anatomique comme une déviation septale ou un autre type d'obstacle ne permet pas d'atteindre le rhinopharynx et conduit à faire la procédure dans l'autre fosse nasale en utilisant le même écouvillon. Une fois le prélèvement réalisé, l'écouvillon est inséré dans le tube et la partie distale est cassée. Le tube est refermé soigneusement puis décontaminé avec un virucide avant d'être glissé dans le sachet de transport [3] (niveau de preuve 4).

L'écouvillonnage peut être réalisé sur d'autres sites en fonction du lieu de répllication du virus recherché, comme les écouvillonnages oropharyngés ou amygdaliens.

1.3. Aspiration rhinopharyngée

L'installation est la même. Pour les bébés, le prélèvement peut être réalisé en position couchée. Le préleveur se positionne sur le côté pour éviter les projections. Quelques gouttes de solution saline pH 7 peuvent être instillées dans les fosses nasales avant de réaliser l'aspiration. Les sécrétions nasopharyngées sont aspirées par un cathéter ou une sonde connectée à un piège relié au système d'aspiration. Le cathéter (clampé) doit être introduit en suivant le plancher des fosses nasales,

perpendiculairement à l'axe du visage. Il doit traverser toute la longueur de la fosse nasale et atteindre le rhinopharynx. L'aspiration est déclampée, puis le cathéter est retiré en faisant un mouvement de rotation tout en maintenant l'aspiration. Il est possible de faciliter l'acheminement des sécrétions jusqu'au piège en aspirant une petite quantité de sérum physiologique. Le spécimen est ensuite placé dans un tube stérile contenant un liquide de transport.

La prise en charge de l'enfant suit des recommandations particulières [4] (Avis d'expert), et la technique de prélèvement à préférer dépend de qui réalise le test. Les infirmières sont à l'aise avec la technique d'aspiration nasopharyngée, car celle-ci est pratiquée en routine dans les services de pédiatrie pour le diagnostic des infections des voies respiratoires, comme les infections à virus respiratoire syncytial (VRS) par exemple.

Si le prélèvement est réalisé par une personne expérimentée, le prélèvement rhinopharyngé peut être pratiqué même chez le jeune enfant. L'âge limite est lié au niveau de compréhension de l'enfant et à sa collaboration. Compte tenu du caractère invasif du geste, il est préconisé chez l'enfant d'avoir recours aux différents moyens à notre disposition pour faciliter sa tolérance [5] (Avis d'expert).

Une grille d'analyse de la littérature [1–5]. (Voir **Grille d'analyse de la littérature**)

2. Pathologies de l'oreille

2.1. Surdités d'origine virale

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 466 millions de personnes souffrent de déficience auditive handicapante dans le monde, dont 34 millions d'enfants. Les causes de surdité sont multiples, mais une partie non négligeable est secondaire à une infection et, de ce fait, serait évitable, particulièrement chez l'enfant (20 % des surdités toutes étiologies confondues).

Les surdités infectieuses sont très variées, tant par leurs étiologies (origine virale, bactérienne, ou parasitaire) que par leurs manifestations cliniques : surdités de transmission ou de perception, atteintes congénitales ou acquises, surdités légères à sévères, évolutives ou pas. Les principales caractéristiques (type, degré et incidence de la surdité, mesures de préventions et thérapeutiques, vaccinations potentielles) et les lésions histologiques cochléaires ainsi que les atteintes indirectes sont décrites dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 : Caractéristiques des principaux virus responsables de surdité (d'après [98]).

| Virus | Type de surdité | Degré de surdité | Incidence de la surdité | Prévention | Traitement | Récupération auditive |
|----------------|---------------------------|---|---|--------------------------------------|-------------------------------------|--|
| CMV congénital | SP progressive bilatérale | Sévère | 10 % des asymptomatiques, 32 % des symptomatiques | Éducation à l'hygiène | Ganciclovir, valganciclovir ; IC | Partielle/ stabilisation sous traitement antiviral |
| Rubéole | SP bilatérale | Légère à profonde | 12–19 % | Vaccination ROR | IC | Non |
| VCML | SP bilatérale | Sévère à profonde | 7,4 % | Limiter le risque d'exposition | Ribavirine, favipiravir | Non |
| VIH | SP, ST, mixte | SP : légère à profonde ST : légère à modérée | 25,7–33,5 % | Traitement antiviral post-exposition | Traitements antirétroviraux (HAART) | Selon type de surdité |
| HSV | SP bilatérale | Sévère à profonde | Jusqu'à 33,3 % si congénital | Non | Aciclovir | Non |
| Rougeole | SP bilatérale | Profonde | 0,1–3,4 % | Vaccination ROR, immunoglobulines | Aciclovir, IC | Non |
| VZV | SP unilatérale | Légère à modérée | 7–85 % | Vaccination | Aciclovir, prednisone | Amélioration sous traitement |
| Oreillons | SP unilatérale | Variable | 0,005–4 % | Vaccination ROR | Non | Spontanée |
| VWN | SP bilatérale | Légère à profonde | Rare | Essai de vaccination | Non | Spontanée |
| Zika | SP/ST bilatérale | Légère à modérée | 5,8–68,4 % | Non | Non | Non |

Tableau 2 : Mécanismes lésionnels directs et indirects des différentes étiologies virales de surdité. (d'après [30, 98]).

| Virus | Directe | | | Indirecte | | Inconnue |
|----------|------------------|-----------------|-----------------|--|--------------------------------------|----------|
| | Strie vasculaire | Organe de Corti | Nerf cochléaire | Baisse de l'immunité et infection secondaire | Réponse de l'hôte à l'antigène viral | |
| CMV | x | x | x | | x | |
| Rubéole | | | x | x | | |
| VCML | | | | | | x |
| VIH | | x | x | x | | |
| HSV | | | x | | | |
| Rougeole | x | x | | | | |
| VZV | | | x | | | |
| Oreillon | x | x | x | | | |
| WNV | | | | | | x |
| Zika | x | x | x | | | |

2.1.1. Contexte clinique

2.1.1.1. Surdités congénitales exclusives

Deux virus sont principalement pourvoyeurs de surdités congénitales : le cytomégalo­virus (CMV) et le virus de la rubéole. Une contamination postnatale par l'un de ces virus n'a pas de conséquence auditive.

2.1.1.1.1. Cytomégalo­virus

2.1.1.1.1.1. Épidémiologie

L'infection congénitale par le CMV concerne 0,5 à 1 % des grossesses. Elle serait responsable de 1 surdité sur 2000 naissances, soit 8 % des surdités et 20 % des surdités d'origine inconnue, toutes sévérités de surdités confondues [6–9]. Elle concerne 21 % des surdités congénitales et 25 % des surdités des enfants de 4 ans. Chez les enfants atteints d'une infection congénitale par le CMV, la prévalence d'une microcéphalie est 7 fois plus importante que dans la population générale [10].

2.1.1.1.1.2. Manifestations cliniques

La surdité consécutive à l'infection congénitale par le CMV peut revêtir des profils très différents : elle peut être présente dès la naissance, ou apparaître secondairement ; elle peut aussi être progressive ou encore fluctuante. Son expression précoce ou pas, son profil évolutif et sa bilatéralité sont corrélés au mode de présentation symptomatique ou non à la naissance [8, 11].

Dix pour cent des enfants sont symptomatiques à la naissance : Ils présentent un retard de croissance, une microcéphalie, un ictère, une anémie. Selon Goderis et al. [8], 32,8 % des enfants symptomatiques développent une surdité. Elle est alors bilatérale dans 71,2 % des cas, et plutôt sévère à profonde. L'âge moyen de diagnostic est de 15 mois (\pm 12) avec un âge médian de 33 mois.

Dans les autres 90 % des cas, les enfants ne présentent aucun signe clinique à la naissance pouvant évoquer le fait qu'ils soient infectés. Parmi ces enfants, 9,9 % développent une surdité. Celle-ci est plutôt unilatérale (57 % des cas), là encore sévère à profonde. L'âge moyen de diagnostic est de 20 mois (\pm 19) avec un âge médian plus tardif de 44 mois. Dans la méta-analyse de Goderis et al., il n'a pas été constaté de survenue de surdité après l'âge de 5 ans, si le seuil auditif n'a préalablement pas fluctué [12]. Cependant, une fois la surdité installée, plus de 50 % des enfants présentent une dégradation de l'audition avec le temps ; ce chiffre est très certainement sous-estimé, car il est conditionné par le faible recul de nombreuses études qui n'est parfois que de quelques années. Ainsi, si l'audition et l'examen vestibulaire sont restés stables et normaux pendant les cinq premières années, le risque qu'ils se dégradent secondairement devient faible ; à l'inverse, si l'un ou l'autre s'est modifié pendant cette période, cela laisse entrevoir un fort risque de dégradation sur les années à venir.

Il est conseillé de faire des évaluations régulières, oreilles séparées, et de ne pas se contenter d'une audiométrie en champ libre seule, même chez les enfants asymptomatiques ; il a été constaté que chez les enfants présentant une surdité congénitale ou de survenue précoce sur au moins une oreille, l'audition se dégrade fréquemment au cours de la première année [13]. De plus, une fois que s'est installée une perte auditive sur l'une des deux oreilles, la moins bonne oreille se dégrade plus vite que la meilleure oreille.

De même, l'atteinte vestibulaire ne doit pas être sous-estimée. En effet, les enfants peuvent présenter des retards d'acquisition précoces du développement tels que la tenue de la tête, la station assise et la marche. Ces éléments doivent constituer des signes d'alerte encourageant la demande d'un examen vestibulaire et la réalisation d'explorations fonctionnelles [14]. Dans une étude rétrospective comportant 52 enfants, symptomatiques pour la plupart, suivis pour surdité dans un contexte d'infection congénitale par le CMV, ayant bénéficié d'un examen vestibulaire, 92,3 % d'entre eux avaient une atteinte vestibulaire, dont 33,3 % étaient des déficits complets et bilatéraux, 43,7 % des déficits partiels et bilatéraux, et 22,9 % des déficits partiels et unilatéraux. Tout comme la surdité, l'atteinte vestibulaire peut être progressive et justifie donc un suivi à part entière.

Il faut bien différencier les enfants infectés à la naissance des enfants infectés après la naissance. Chez les enfants nés prématurés, et ayant été infectés en postnatal par du lait maternel contaminé, diverses études n'ont pas retrouvé de risque accru de surdité neurosensorielle, ce qui conforte l'idée que seule l'infection congénitale est à risque [15, 16]. Cependant, dans une étude récente comparant les résultats de dépistages auditifs de 304 enfants prématurés infectés en postnatal à 273 enfants contrôles, l'incidence des échecs aux tests auditifs de dépistage était significativement plus importante dans le groupe prématuré ($p = 0,01$) [17]. Il faut souligner que cette étude n'a cependant pas confirmé s'il existait une réelle surdité chez les enfants en échec et si la responsabilité du virus avait pu être mise en cause.

2.1.1.1.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque de surdité neurosensorielle identifiés à ce jour chez ces enfants seraient :

- infection symptomatique à la naissance (odds ratio [OR] = 9,3) ;
- un retard de croissance intra-utérin, témoin d'une infection fœtale, mais aussi placentaire ;

- un petit périmètre crânien corrigé à la naissance, chez les patients asymptomatiques [18]

Les variants génétiques de certaines protéines virales sont associés soit à une plus forte fréquence de présentations symptomatiques néonatales, soit à un risque plus élevé de surdité neurosensorielle [19]. De même, l'étude du polymorphisme des cytokines inflammatoires a montré que certains génotypes d'interleukine 1 β (IL1 β) et de TNF (tumor necrosis factor) étaient associés à un plus fort risque de passage transplacentaire et d'infection congénitale ; certains génotypes de CCL2 sont associés à un risque plus important de surdité [20]. Cependant, ces recherches sont rarement effectuées en routine.

Récemment, Faure-Bardon et al. ont suivi une cohorte de 260 enfants infectés congénitalement par le CMV. La survenue d'une surdité n'a été constatée que chez les enfants dont l'infection avait eu lieu au cours du premier trimestre de la grossesse. Les auteurs concluent que seules les infections péri conceptionnelles et du premier trimestre seraient à l'origine de complications neurosensorielles. Cependant, le faible recul de suivi de la cohorte (2 ans en moyenne) impose une certaine prudence [21]. Il est donc important de rechercher une datation la plus précise possible de l'infection par l'interrogatoire, par la mesure de l'avidité des anticorps et l'analyse des tubes de prélèvements effectués en cours de grossesse.

En ce qui concerne la charge virale dans le sang et dans les urines, les données de la littérature sont très controversées et ne permettent pas de définir des seuils consensuels entre les différents auteurs. Li et al. [22] annoncent qu'il existe de manière significative ($p < 0,05$) une incidence plus élevée de surdité quand la charge virale dans les urines néonatales est au-dessus d'un seuil de $1,25 \times 10^5$ copies/ml d'urine. Selon les auteurs, une charge virale supérieure ou égale à 10^3 copies/ 10^5 PMNL serait associée à un plus grand risque d'apparition de séquelles à 12 mois ($p = 0,02$, valeur prédictive positive 53 %). Par ailleurs, une charge virale inférieure à 10 000 copies/ml de sang serait associée à un risque de séquelles de 5 %, alors que le risque passe à 53 % au-delà [23]. Forner et al. [24] mettent en avant que le risque de séquelles neurosensorielles augmente de manière linéaire entre 3000 et 30 000 copies/ml à la naissance après analyse par régression logistique. Ils confirment que le risque de surdité dépasse 50 % quand la charge virale est supérieure à 17 000 copies/ml ($p = 0,0001$) ; chez les enfants asymptomatiques, ils définissent un seuil de 12 000 copies/ml au-delà duquel le risque de séquelles tardives et progressives est élevé ($p = 0,0002$). Cependant, de nombreuses autres études remettent en cause la corrélation entre la charge virale à la naissance et le risque neurosensoriel, que ce soit chez les enfants symptomatiques ou asymptomatiques [25]. Récemment, une étude regroupant 120 enfants ayant bénéficié d'un traitement antiviral néonatal a montré qu'une forte charge virale chez des enfants symptomatiques n'est pas associée à un critère péjoratif pour le pronostic neurosensoriel [26]. L'absence de corrélation franche entre la charge virale à la naissance et le devenir auditif tient certainement au fait que si l'on considère que l'infection précoce au cours de la grossesse est un élément déterminant, l'infection peut être en partie maîtrisée par l'immunité de l'enfant à la naissance et ainsi la charge virale basse peut être faussement rassurante.

Par ailleurs, contrairement à la toxoplasmose, diverses études portant sur le statut sérologique de la mère ont démontré que l'immunisation préalable de la mère contre le CMV ne conférait pas une protection efficace contre le virus [27, 28] : l'enfant présente autant de risque de développer une surdité et qu'elle soit

bilatérale qu'il s'agisse d'une primo-infection, ou qu'il s'agisse d'une infection secondaire. En effet, l'immunité croisée n'étant pas absolue contre les différents sérotypes de CMV, la mère peut être en contact avec un nouveau sérotype en cours de grossesse. Par ailleurs, elle peut aussi présenter une réactivation virale. En effet, les études récentes mettent en cause ces infections dites non primaires comme étant actuellement responsables d'une grande part des atteintes neurosensorielles liées au CMV [29]. Cependant, il est difficile d'en faire le diagnostic sans s'appuyer sur un monitoring systématique de la grossesse et du nouveau-né, ce qui n'est pas en place actuellement.

Dans la population d'enfants infectés par le CMV, il est important de s'assurer de l'absence d'otite séromuqueuse surajoutée qui pourrait majorer transitoirement le seuil auditif de 10 à 40 dB, ce d'autant qu'il a été constaté que les enfants symptomatiques à la naissance étaient plus susceptibles de développer une otite séromuqueuse (OR 2,09 ; intervalle de confiance [IC] 95 % 1,39–3,14) que les enfants asymptomatiques (étude effectuée sur 159 enfants avec un suivi moyen de 6 ans) [30].

2.1.1.1.1.4. Mécanisme physiopathologique

Les études histologiques ont démontré la présence de cellules cytomégaliennes, témoins de l'infection par le CMV, dans différentes structures de la cochlée, en particulier dans la scala media (la strie vasculaire, les cellules de soutien dans l'organe de Corti et la membrane de Reissner), alors que les cellules ciliées sont épargnées [31]. De même, les cellules épithéliales du système vestibulaire, tout particulièrement les cellules sombres, sont également touchées. La surdité et l'atteinte vestibulaire seraient alors consécutives à une progressive dérégulation du recyclage potassique, expliquant ainsi les différents profils évolutifs : plus la présence virale est forte au sein de l'oreille interne, plus il existe un désamorçage du recyclage potassique, une baisse du potentiel endocochéaire, et enfin, une absence de dépolarisation des cellules neurosensorielles. In fine, la perte de l'homéostasie endolymphatique entraîne une altération irréversible des cellules ciliées.

2.1.1.1.1.5. Imputabilité du CMV devant un diagnostic de surdité

Toute la difficulté d'imputer la responsabilité de l'infection par le CMV dans la survenue d'une surdité repose sur la confirmation de la nature congénitale de cette infection. En effet, en dehors de quelques cas exceptionnels d'infections postnatales dans un contexte très particulier d'immunodépression ou de surdité par mutation de la connexine 26 associée, l'infection postnatale n'est pas une cause reconnue de surdité [32]. Dans ce contexte de suspicion d'infection congénitale, la sérologie CMV n'a de valeur que dans deux cas :

- quand elle est négative, elle innocente le virus dans la survenue de la surdité ;
- quand elle est positive, si elle est pratiquée dans les trois premières semaines de vie ; au-delà, elle peut être le reflet d'une infection néonatale (par exemple par le lait maternel) qui n'a pas le même pronostic. Elle reste cependant difficile d'interprétation si tôt, car elle peut être perturbée par les anticorps maternels circulants.

Le diagnostic repose surtout sur la recherche du virus dans les urines, la salive et éventuellement dans le sang pendant les trois premières semaines de vie.

Après ces trois premières semaines, la responsabilité du CMV peut être affirmée par la recherche du virus par PCR sur le carton de Guthrie [33, 34]. Cependant, la durée de conservation de ces cartons varie de 1 à 7 ans selon les régions (2 ans dans la région parisienne).

Certains auteurs préconisent de proposer une recherche CMV chez un enfant ayant échoué au test de dépistage auditif sur une ou deux oreilles dans les trois premières semaines de vie. Cette démarche, qui remplit les critères de Wilson et Jungner concernant le dépistage, présente un intérêt dans l'identification précoce des enfants infectés congénitalement par le CMV [35] ; et cela peut être mis en place chez les enfants hospitalisés en néonatalogie [36]. Cependant, cette démarche présente un inconvénient majeur, car elle ne permet pas d'identifier les enfants infectés qui dégraderont secondairement leur audition. De plus, chez des enfants infectés ayant échoué au dépistage, il est souhaitable d'effectuer une IRM, car elle est fréquemment pathologique dans ce contexte [37].

Il existe ainsi trois cas de figures (tableau 3).

- L'enfant de moins de 3 semaines chez qui l'on suspecte une infection congénitale par le CMV (séroconversion maternelle, retard de croissance, pétéchies, ictère, lésions intracérébrales ou digestives vues sur les échographies anténatales, etc.), la recherche du CMV peut se faire sur les urines, la salive ou dans le sang. Habituellement, on propose un test salivaire ou urinaire de dépistage dont la sensibilité est excellente, puis une éventuelle recherche de la charge virale dans le sang dont la valeur pronostique est discutée. La recherche du virus dans le sang et dans les urines dans les trois premières semaines est le témoin d'une infection congénitale (en pratique, après 10 jours il est difficile d'exclure une infection périnatale) ; au-delà, elle peut être le reflet d'une infection néonatale par le lait maternel ou autre, qui n'a pas du tout les mêmes conséquences neurosensorielles.
- Entre 3 semaines et 2 ans, on peut proposer une recherche de CMV dans la salive (dans la première année) ou dans les urines. Le virus peut être retrouvé pendant plusieurs années dans les urines : 100 % des enfants symptomatiques et 75 % des patients asymptomatiques ont une virurie positive à 2 ans [24]. Si ce résultat est positif ou si l'on possède d'emblée des arguments en faveur de la responsabilité du virus, la recherche du CMV sur Guthrie peut être demandée. Il faut veiller si l'on approche de la fin de conservation du Guthrie et en faire la demande rapidement [6]. Le carton de Guthrie peut cependant être pris à défaut chez les enfants asymptomatiques à la naissance ou de faible charge virale ; certains auteurs dénoncent que la négativité d'une PCR n'infirmes pas systématiquement la responsabilité du CMV [38].
- Au-delà de 2 ans (ou de la durée de conservation des cartons de Guthrie), il est souvent impossible d'imputer la responsabilité d'une surdité au CMV. Seul le prélèvement du liquide périlymphatique, effectué lors de la pose d'un implant cochléaire pour une surdité profonde bilatérale, peut permettre de retrouver du CMV et ainsi d'en supposer son rôle éventuel [39]. Des signes indirects radiologiques peuvent cependant orienter vers le diagnostic d'infection congénitale par le CMV (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**2).

Tableau 3 : Examens permettant de dépister et de confirmer une infection congénitale par le CMV en fonction des différentes tranches d'âge (d'après [37]).

| | Naissance (<3 semaines) | 3 semaines - 2 ans | > 2 ans |
|--------------|----------------------------|---|---|
| Dépistage | CMV urines/ salive | CMV salive jusqu'à 1 an CMV urinaire jusqu'à 2 ans Si négatives, diagnostic exclu | Sérologie CMV : - si IgG - : diagnostic exclu si IgG + : infection congénitale possible |
| Confirmation | Charge virale dans le sang | PCR CMV sur Guthrie | - |

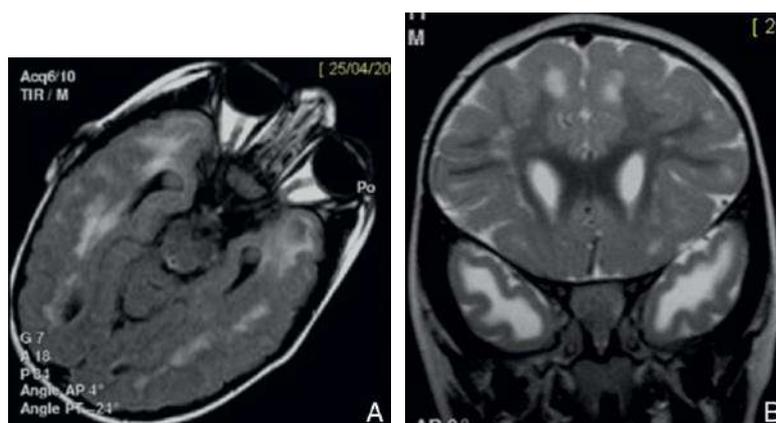


Figure 2

A, B. Signes radiologiques indirects évocateurs d'une infection congénitale à CMV. IRM cérébrale en coupes axiale et frontale (séquence T2) montrant des plages d'hypersignal de la substance blanche pariétale, temporale et occipitale confluentes bilatérales, associées à un hypersignal sous-cortical des pôles temporaux et des kystes temporaux bilatéraux.

2.1.1.1.1.6. Suivi auditif et vestibulaire

Compte tenu du profil évolutif de la surdité dans un contexte d'infection congénitale par le CMV, un suivi audio-vestibulaire doit être mis en place afin de pister la moindre fluctuation et de permettre une prise en charge précoce et adaptée. Le dépistage auditif à la naissance (potentiels évoqués auditifs [PEA] ou otoémissions) permet d'identifier les enfants qui présentent une surdité congénitale et de les orienter vers un centre de référence, mais laisse passer les enfants infectés dont l'audition serait amenée à se dégrader secondairement.

Différents protocoles sont proposés selon les équipes et les sociétés savantes : un panel d'expert a proposé que les enfants soient testés tous les 6 mois les trois premières années, puis une fois par an jusqu'à l'adolescence [40]. Sachant que la dégradation de l'audition survient le plus souvent dans la première année, il est licite d'évaluer l'audition 3 à 4 fois la première année, puis tous les 6 mois pendant 6 ans, par des PEA ou des otoémissions chez le jeune enfant pour obtenir un seuil à oreille séparée puis par audiométrie vocale dès que possible. Du point de vue vestibulaire, l'évaluation doit être idéalement annuelle pendant cette même période pour rechercher toute fluctuation pouvant être le témoin de la présence virale dans l'oreille interne.

2.1.1.1.1.7. Prise en charge

En l'absence de traitement ayant démontré son innocuité sur le fœtus et d'une prévention des séquelles neurosensorielles pendant la grossesse, la meilleure stratégie est celle de la prévention de l'infection maternelle. Elle repose sur l'éducation et l'hygiène des mains et a démontré son efficacité [41].

En période néonatale, chez des enfants symptomatiques, la mise en route d'un traitement antiviral de 6 semaines, voire de 6 mois par valganciclovir a démontré un bénéfice sur la stabilisation de l'audition voire, pour certains, sur la récupération partielle de l'audition quand la perte n'est pas sévère [42–44]. Le traitement prolongé permet de retarder la dégradation et présente aussi un bénéfice sur l'acquisition du langage et le score de communication ainsi que sur le développement neurologique au long cours. Ce traitement semble conserver ces mêmes propriétés quand il est administré plus tardivement que la période néonatale, au cours de la première année chez des enfants symptomatiques avec une surdité [45]. La place du traitement n'est pas encore complètement définie quand il s'agit de surdité diagnostiquée chez un enfant asymptomatique par ailleurs, ni chez les enfants asymptomatiques à forte charge virale ; des études cliniques sont en cours pour évaluer les bénéfices de ce traitement.

Lorsqu'une surdité sévère est installée, le traitement anti-viral montre ses limites ; il est alors nécessaire de proposer un appareillage voire, si la discrimination n'est pas suffisante, une implantation cochléaire. Les enfants ayant bénéficié d'un implant cochléaire pour une surdité consécutive à une infection congénitale par le CMV ont un bénéfice de l'implantation sur leur audition et sur leur développement du langage ; cependant, certains enfants présentent un retard de développement du langage persistant comparés à des enfants implantés pour d'autres étiologies [46]. Löfkvist, dans une étude récente évaluant les fonctions exécutives, les fonctions pragmatiques et la santé mentale de ces enfants, a mis en avant que les enfants infectés par le CMV avaient de moins bons résultats sur les fonctions pragmatiques, une capacité d'attention ainsi qu'une mémoire de travail phonologique moins bonnes que des enfants implantés dans un contexte de mutation de la connexine 26 [47]. Ils présentaient également un bon lien social. Leur niveau de langage à 3 ans post-implant était moins bon que les enfants connexine 26, ce qui témoigne d'une plus grande lenteur à l'apprentissage du langage. Cette même constatation a été faite par d'autres auteurs [48].

Récemment, l'idée d'une implantation cochléaire pour une surdité profonde unilatérale dans un contexte d'infection congénitale par le CMV a fait son chemin devant le risque non négligeable de bilatéralisation de la surdité ; certaines équipes proposent désormais cette option [49].

Diverses études ont tenté d'évaluer le caractère prédictif ou non de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sur les résultats de l'implantation cochléaire. Certains auteurs considèrent que la sévérité des lésions observées n'est pas un critère défavorable et n'est pas associée à un développement du langage insuffisant [50], alors que d'autres ont observé que les patients avec des lésions cérébrales extensives présentaient de moins bons résultats, en particulier s'il existait une microcéphalie, des lésions périventriculaires ou encore des lésions cérébelleuses [51]. Enfin, l'association avec d'éventuels troubles du comportement, favorisés par les anomalies cortico-sous-corticales, rajoute une difficulté dans la prévisibilité du bénéfice de l'implant cochléaire et l'adhésion des parents à cette démarche.

La place de l'IRM en période néonatale n'est pas clairement définie. Celle-ci peut être réalisée entre 3 mois et un an, mais son interprétation reste difficile du fait du processus de myélinisation en cours jusqu'à 2 ans.

Les enjeux de l'infection congénitale à CMV

- Infection maternofoetale fréquente, non dépistée systématiquement à la naissance.
- À l'origine d'atteintes ORL fréquentes (surdités, troubles vestibulaires), surtout quand l'enfant est symptomatique dès la naissance et tout particulièrement suite aux infections survenant lors du premier trimestre de la grossesse.
- Profils de surdité très hétérogènes et dégradations fréquentes au cours du temps : nécessité d'un suivi clinique régulier des enfants infectés par le CMV.
- Chez un nouveau-né sans suivi préalable, seul un dépistage précoce permet de confirmer l'atteinte congénitale et l'imputabilité du CMV dans la survenue de la surdité.

2.1.1.1.2. Rubéole

2.1.1.1.2.1. Épidémiologie

La rubéole est un virus à ARN de la famille des *Togaviridae*. Considérée comme bénigne chez un sujet immunocompétent, la transmission du virus peut avoir de graves conséquences en cours de grossesse. En effet, le passage transplacentaire est d'autant plus important que la séroconversion a lieu tôt : il est supérieur à 50 à 80 % quand elle a lieu avant la 8^e semaine, 10 à 20 % lors du 2^e trimestre et 6 à 10 % lors du 3^e trimestre [52]. Son pouvoir tératogène est lui aussi inversement proportionnel à l'âge gestationnel : il atteint 85 % quand l'infection a lieu avant la 8^e semaine, et diminue à 50 % entre 9 et 12 semaines.

2.1.1.1.2.2. Manifestations cliniques

Les atteintes consécutives à une rubéole congénitale sont diverses. Celle-ci peut entraîner une cardiopathie, des atteintes ophtalmologiques, des microcéphalies, des anomalies dentaires, des retards de croissance ou encore des retards mentaux.

Les études récentes sur les complications de la rubéole sont rares du fait de la forte diminution de l'incidence depuis la vaccination ; il faut donc faire appel à des publications plus anciennes pour connaître les caractéristiques audiolinguistiques des atteintes auditives. Selon Wild et al. [53], la surdité qui en résulte ne touche pas de fréquence préférentielle et est habituellement stable dans le temps. Elle concernerait plus de 70 à 90 % des enfants infectés et serait liée à une atteinte cochléaire éventuellement associée à une atteinte centrale. La surdité peut être bilatérale, parfois asymétrique. Dans 32 % des cas, elle s'associe à une atteinte visuelle. La surdité peut parfois être la seule séquelle des fœtus pour lesquels l'infection serait survenue lors du 2^e ou 3^e trimestre de grossesse [54].

De manière anecdotique, un cas de surdité chez un adulte a été décrit chez un patient de 36 ans à la suite d'une primo-infection rubéolique [55].

2.1.1.1.2.3. Mécanisme physiopathologique

Le virus peut entraîner un effet cytopathogène direct entraînant d'une part une apoptose, et d'autre part un blocage de la division cellulaire [54]. Les études histologiques retrouvent une perte des cellules ciliées internes et externes, une atrophie de la strie vasculaire, une dégénérescence cochléosacculaire. Un cas de fixation stapédienne a également été décrit [56]. La surdité semble donc liée à une atteinte directe des cellules neurosensorielles et des structures cochléaires.

2.1.1.1.2.4. Prise en charge

Tout enfant né à la suite d'une infection congénitale rubéolique doit bénéficier d'un dépistage auditif à la naissance. La possibilité, bien que peu fréquente, d'une dégradation secondaire, témoin de la persistance virale dans l'oreille interne, doit faire recommander un suivi auditif régulier dans les premières années de vie. Il ne faut pas sous-estimer une éventuelle participation centrale associée face à la mise en évidence d'un retard de langage [54].

La gestion de la surdité de ces enfants repose sur l'appareillage auditif ou l'implantation cochléaire précoce si l'appareillage s'avère insuffisant. Elle passe aussi par l'identification des éventuelles lésions ophtalmologiques, cardiaques et cérébrales concomitantes et la prise en charge appropriée de celles-ci.

Dans un objectif d'élimination de la rubéole en France, la prévention passe par la réalisation d'une sérologie de la rubéole au cours de la consultation pré-conceptionnelle lorsqu'elle a lieu, la vaccination généralisée de tous les nourrissons et la déclaration obligatoire des rares cas observés. Contrairement au CMV, la séropositivité pour la rubéole garantit une protection efficace contre le virus. Depuis la vaccination systématique des jeunes filles, l'incidence de l'infection en cours de grossesse par le virus de la rubéole a fortement chuté. Cependant, certaines populations, en particulier celles provenant des pays de l'Est, restent encore peu vaccinées ; selon l'OMS, seuls 136 pays ont intégré la vaccination contre la rubéole dans leur programme vaccinal.

2.1.1.2. Surdités brusques

2.1.1.2.1. *Étiologies virales certaines*

La surdité brutale (SB) est une entité anciennement observée. La SB idiopathique (SBI) a été décrite pour la première fois par DeKleyn en 1944, et se caractérise par une atteinte auditive d'installation brutale dont l'étiologie ne peut pas être identifiée. Elle est majoritairement unilatérale [57] ; son incidence affecte approximativement 5 à 20 patients pour 100 000 individus [58]. Une prise en charge thérapeutique en urgence permettrait d'améliorer le pronostic fonctionnel [59].

De multiples théories ont été débattues, et nous citerons certaines publications princeps concernant ces hypothèses : vasculaire [60], auto-immune [61], par fistule périlymphatique [62], virale [63], par rupture membraneuse intracochléaire, lors d'une poussée d'hydrops labyrinthique, ou en réponse au stress [64]. Ces théories ont été évoquées devant des faisceaux d'arguments cliniques, de laboratoires ou d'analyses post-mortem ; mais chacune présente ses insuffisances. La théorie auto-immune est peu supportée par les analyses biologiques réalisées [65].

Ainsi, la théorie virale est aussi discutée. Si certaines causes virales sont bien connues – par exemple le zona auriculaire [63], l'herpès simplex type 1 [66], la responsabilité d'un agent viral est sujette à caution lorsqu'aucun contexte clinique évocateur n'est présent. Il existe trois mécanismes potentiels pouvant conduire à une atteinte neurosensorielle auditive :

1. l'invasion (primo-invasion) de la cochlée ou du nerf auditif via le sang, le liquide céphalorachidien (LCR) ou l'oreille moyenne ;
2. la réactivation d'un virus neurotrope latent ;

3. et enfin l'infection virale systémique induisant la production d'anticorps dirigés contre des antigènes cochléaires (hypothèse auto-immune) ou une activation pathologique des voies du stress cellulaire dans la cochlée (hypothèse du stress pathologique) [67].

2.1.1.2.1.1. VIH

2.1.1.2.1.1.1. *Épidémiologie*

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est un virus à ARN simple brin qui, après transcription inverse en ADN double brin, s'intègre dans le génome de la cellule hôte au cours de son cycle de réplication. Même si les systèmes de prévention se sont largement démocratisés, la transmission du virus reste un problème de santé publique majeur. En 2018 en France, on recensait plus de 6000 nouveaux cas diagnostiqués par an, d'après Santé publique France.

La prévalence des signes auditifs est estimée entre 14 % et 49 % chez les patients adultes infectés par le VIH [68–71]. Ce risque se majore après la troisième décennie d'évolution [69]. Les enfants peuvent développer une surdité par exposition périnatale [72], avec une prévalence qui peut aller jusqu'à 33 %. Cette surdité peut être unilatérale ou bilatérale, progressive ou brutale, neurosensorielle et parfois de transmission ou mixte.

2.1.1.2.1.1.2. *Manifestations cliniques*

Les signes initiaux de l'infection sont peu spécifiques et s'apparentent à un syndrome pseudogrippal (fièvre, céphalées, pharyngite, myalgies). Avec le temps, la destruction progressive des cellules du système immunitaire – lymphocytes T CD4 – conduit à l'installation du syndrome de l'immunodéficience acquise (sida) avec survenue de maladies opportunistes.

Différents signes audiovestibulaires peuvent témoigner d'une infection par le VIH (VIH+) : une surdité, des acouphènes, des vertiges, une paralysie faciale périphérique, une otite moyenne chronique. La prévalence des signes auditifs est de 14 à 49 % [68] : la surdité concernerait 27,5 à 29 % des patients et la sensation vertigineuse 25 % [71]. Chez l'enfant présentant une infection périnatale, on constate une plus forte incidence de surdité liée aux otites séreuses, mais aussi à une atteinte neurosensorielle : 33 % développent une surdité, dont deux tiers de perception [73]. La population VIH+ adulte présente majoritairement une surdité neurosensorielle [74].

La surdité peut être unilatérale ou bilatérale ; progressive ou brusque ; de transmission, de perception ou mixte. De plus, elle peut être liée au virus lui-même ou aux atteintes opportunistes (CMV, syphilis, tuberculose, méningite à cryptocoques) ou à leur traitement ototoxique ; il est donc parfois difficile d'identifier le facteur causal de la surdité.

Chez l'adulte infecté par le VIH, il existe une incidence plus élevée de surdité touchant les hautes et les basses fréquences [71]. Il semble que les atteintes cochléovestibulaires augmentent avec la durée d'infection par le VIH, le taux bas de CD4 et la charge virale, ce qui laisse penser que la prévention de la surdité passe en partie par un contrôle de la maladie grâce au traitement antiviral.

2.1.1.2.1.1.3. *Mécanisme physiopathologique*

Les mécanismes de l'atteinte auditive sont multiples : effets délétères directs neurosensoriels, majoration du risque d'infections opportunistes de l'oreille moyenne ou externe et du système nerveux central, ototoxicité de certains

médicaments, vulnérabilité accrue à d'autres pathogènes ototoxiques (syphilis, CMV, HSV, toxoplasme, herpes zoster oticus). Ainsi, pour un patient donné, il est parfois impossible de déterminer la physiopathologie de l'atteinte auditive, après un bilan comprenant PEA et IRM du système nerveux central. L'atteinte neurosensorielle peut survenir précocement en dehors de tout traitement médicamenteux ou chute importante des populations de lymphocytes T CD4 [75] ; elle est rarement le seul symptôme [76] ; typiquement, elle est de légère à modérée, prédominante sur les hautes et les basses fréquences [68, 71] ; la sévérité est globalement corrélée avec la progression de la maladie et le compte des populations de CD4 [71]. Le virus a été détecté dans les cellules ciliées auditives et vestibulaires, dans les cellules de la strie vasculaire et le long de la membrane tectoriale [77]. Des anomalies des PEA ont été décrites, suggérant une atteinte neurale [70, 78].

2.1.1.2.1.1.4. Prise en charge

L'infection par le VIH est une maladie à déclaration obligatoire. Compte tenu de la fréquence des atteintes audiovestibulaires et de la diversité des manifestations cliniques, les patients infectés par le VIH, adultes et enfants particulièrement, doivent bénéficier d'un suivi audiométrique et vestibulaire régulier [73].

Le développement des thérapies médicamenteuses a grandement amélioré le pronostic de ces patients. L'augmentation des lymphocytes T CD4+ protège contre les infections opportunistes, source d'atteinte auditive. Ces thérapies n'améliorent pas la déficience auditive lorsqu'elle est installée. Les traitements utilisés ne semblent pas délétères sur l'audition [79]. En cas de surdité profonde, l'implantation cochléaire donne de bons résultats avec un suivi approprié vis-à-vis de la prévention des risques infectieux [80].

2.1.1.2.1.2. Virus herpès simplex types 1 et 2

2.1.1.2.1.2.1. Épidémiologie

Les virus herpès simplex 1 et 2 (HSV-1, HSV-2) sont des virus à ADN double brin. Leur transmission se fait par contact direct avec la muqueuse buccale (HSV-1) ou par contact sexuel (HSV-1 et majoritairement HSV-2). Dans le monde, on considère qu'environ 67 % de la population de moins de 50 ans a été infectée par HSV-1, contre 11 % pour HSV-2.

La primo-infection à HSV-2 est souvent asymptomatique et méconnue : 30 % des femmes enceintes sont porteuses, sans le savoir, d'anticorps anti-HSV-2. Pour autant, le taux d'excrétion asymptomatique d'HSV est très faible (0,43 % des femmes en fin de grossesse ou lors de l'accouchement) [81], expliquant de ce fait le nombre restreint d'infections herpétiques néonatales : en moyenne, la prévalence de l'infection néonatale à HSV-1 varie de 1 pour 2000 à 1 pour 8000, et celle à HSV-2 est de 5,9 pour 100 000 naissances vivantes [82, 83]. Soixante-deux pour cent des mères HSV-2 séropositives sont également séropositives pour HSV-1.

2.1.1.2.1.2.2. Manifestations cliniques

Les virus HSV-1 et HSV-2 peuvent causer des atteintes de l'audition in utero, ou acquises postnatales.

La primo-infection peut être symptomatique ou non. La primo-infection par HSV-1 est symptomatique dans 20 % des cas et se manifeste par une éruption bulleuse douloureuse des lèvres, de la langue avec rupture secondaire, une dysphagie, une fièvre, des myalgies et des maux de gorge. La primo-infection par HSV-2 est

symptomatique dans deux tiers des cas et se manifeste par des picotements et des douleurs à type de brûlures dans la zone d'infestation, un rash érythémateux papuleux évoluant vers des lésions bulleuses qui se rompent, des prodromes d'allure virale et des céphalées.

Le diagnostic des infections herpétiques est le plus souvent clinique. En cas de lésions atypiques, un prélèvement local à la recherche du virus par PCR est recommandé. Les tableaux neurologiques nécessitent une exploration du LCR par PCR. En cas de négativité du premier prélèvement dans un contexte clinique évocateur d'encéphalite herpétique, il faut renouveler la ponction lombaire 3 à 4 jours après la première. La sérologie est parfois difficile à interpréter. Les immunoglobulines M (IgM) ne permettent pas d'affirmer la primo-infection, car elles peuvent également se positiver au cours des réactivations. De plus, elles ne sont pas toujours détectables lors des réactivations. La présence d'IgG permet d'affirmer un contact antérieur avec le virus.

Les surdités d'origine herpétique se manifestent par deux tableaux principaux :

- surdité congénitale permanente, de survenue secondaire ou encore progressive ;
- surdité brusque par réactivation du virus latent [83].

L'infection congénitale est typiquement due à une contamination lors de la délivrance, surtout si la mère a été symptomatique ou infectée durant la fin de la grossesse, ou présente une poussée herpétique vaginale au moment de l'accouchement. L'infection congénitale peut conduire à des séquelles ophtalmologiques, auditives, à une microcéphalie et un retard mental, et parfois est létale ; à l'opposé, certains enfants sont asymptomatiques. Le HSV-1 conduit à plus d'atteintes neurologiques et auditives que le HSV-2 [84]. Cette atteinte auditive est relativement rare et typiquement associée à des complications neurologiques marquées ; elle peut être uni- ou bilatérale, de légère à profonde [83]. Les infections survenant dans les six premières semaines de vie sont d'un pronostic plus redoutable que celles survenant plus tardivement ou chez l'adulte.

Ainsi, le taux de surdité congénitale à HSV varie entre 0 et 33 % selon les études. Le risque de survenue de surdité semble plus important pour les enfants présentant une infection in utero, sachant que tous les cas rapportés font référence à des enfants infectés au cours de la grossesse. Dans une revue de la littérature, Westerberg et al.[83] remettent en cause la responsabilité du virus dans la survenue de la surdité : cette dernière serait plus la conséquence de la prématurité ou de l'asphyxie/hypoxie que du virus lui-même. D'ailleurs, le virus n'a été isolé qu'une seule fois dans le liquide périlymphatique lors de la pose d'un implant cochléaire d'un enfant présentant une surdité profonde sans autre étiologie reconnue [85]. Néanmoins, les auteurs reconnaissent que la majorité des études décrivent uniquement les enfants fortement symptomatiques, mais que rares sont les études prospectives évaluant de manière rigoureuse les enfants possiblement paucisymptomatiques. En cas de réactivation du virus latent, HSV-1 est considéré comme un des agents responsables de paralysies faciales à frigore, de névrites vestibulaires et de surdités brusques. Sa présence au sein des nerfs géniculés, vestibulaires et du ganglion spiral a bien été objectivée chez l'adulte dans différents prélèvements de rocher [86]. La surdité liée à l'infection à HSV-1 peut être acquise ou due à une réactivation virale, parfois associée à une méningite ou une encéphalite ; elle est alors bilatérale, de sévère à profonde [87-91]. Il existe

des surdités brutales par réactivation chez des enfants [91], voire chez des personnes plus âgées en parallèle à des lésions buccales [90].

2.1.1.2.1.2.3. Mécanisme physiopathologique

Le virus possède un potentiel d'infection latente des cellules nerveuses correspondant au territoire initialement infecté. Cela conduit des mois, voire des années plus tard à une ou des réactivations symptomatiques, typiquement sous forme d'un herpès labial pour HSV-1, et génital pour HSV-2 ; cependant, chacun des deux virus peut infecter d'autres territoires dans lesquels les manifestations cliniques pourront s'observer.

Les études animales montrent des lésions cochléaires et vestibulaires avec fibrose, perte des cellules ciliées, atrophie de la strie vasculaire et de la membrane tectoriale. Des capsides virales ont également été retrouvées dans les fibres du nerf cochléaire. L'aciclovir et les stéroïdes réduisent expérimentalement la perte auditive et les atteintes histologiques cochléaires [92].

HSV-1 a été incriminé par ailleurs comme potentiel agent étiologique de la maladie de Ménière (voir plus loin).

2.1.1.2.1.2.4. Suivi et prise en charge

En ce qui concerne la thérapeutique, il n'existe pas à ce jour de vaccination. La prévention de l'infection durant la délivrance est importante. Elle repose sur l'administration préventive de valaciclovir chez les femmes à risque et éventuellement sur une césarienne. Le traitement des méningo-encéphalites repose sur l'administration d'aciclovir par voie IV, associé aux stéroïdes en cas de perte auditive.

Les propositions actuelles de suivi des enfants exposés à HSV en période néonatale sont les suivantes [83] :

- les enfants présentant une infection asymptomatique à HSV ne doivent pas nécessairement être réévalués du point de vue audiolinguistique par un ORL, sauf s'ils ont échoué au test de dépistage à la maternité ;
- dans les formes d'herpès symptomatiques, l'incidence de survenue d'une surdité progressive ou secondaire étant inconnue, il semble justifié de suivre l'audition de l'enfant jusqu'à au moins 30 mois [93] ;
- toute surdité découverte au dépistage néonatal ne justifie pas d'emblée une recherche sérologique du virus herpétique. Concernant les surdités brusques postnatales, aucune étude n'a montré de bénéfices à l'ajout d'un traitement antiviral (valaciclovir ou aciclovir) au traitement de référence par corticoïdes [94].

2.1.1.2.1.3. Oreillons

2.1.1.2.1.3.1. Epidémiologie

Les oreillons sont dus à un virus de la famille des Paramyxoviridae, virus à ARN présentant un tropisme glandulaire (parotidite, orchite, pancréatite) et neurologique (ménin- gite, rare encéphalite). Cette maladie bénigne est contagieuse et présente un réservoir exclusivement humain.

La transmission est aérienne, la contagiosité importante. Historiquement, il s'agissait d'une cause importante de surdité acquise. Grâce à la vaccination introduite en 1949, son incidence a considérablement décru, les politiques vaccinales des différents pays expliquant sans doute l'incidence variable d'un pays à l'autre. Ces politiques et les différentes observances vaccinales dans les

populations expliquent qu'avant la vaccination cette maladie touchait principalement les jeunes enfants, alors qu'actuellement elle concerne des adolescents ou de jeunes adultes non vaccinés ou vaccinés de manière incomplète [95, 96]. Ainsi, la vaccination systématique a permis de diminuer drastiquement l'incidence globale de la maladie en 15 ans (de 859/100 000 habitants en 1986 à 9/100 000 en 2011) et plus spécifiquement l'apparition d'une surdité secondaire. De plus, l'âge moyen de survenue des oreillons a également reculé, passant de 5 ans en 1986 à 16,5 ans en 2011, grâce à la couverture vaccinale précoce [73]. Cependant, dans certains pays, du fait de la faible pénétrance de la vaccination, cette étiologie de surdité reste encore bien présente : au Japon, les oreillons restent responsables d'une surdité sur 1000 [97].

Après une incubation de 18 à 21 jours, le virus se manifeste cliniquement par une phase de prodromes comprenant des céphalées, une fatigue, des myalgies et une fièvre. Ensuite, une parotidite unilatérale ou bilatérale précédée d'otalgie s'installe ; cependant, l'infection peut passer inaperçue dans 20 à 30 % des cas. Les autres manifestations peuvent être une surdité neurosensorielle, une pancréatite (0,4 ‰), une orchite chez le garçon (2 ‰) ou une atteinte ovarienne chez la fille pouvant conduire à une infertilité. Les complications neuroméningées sont plus fréquentes à l'âge adulte : une méningite lymphocytaire aiguë souvent infraclinique (16 %), une encéphalite (0,2 ‰), ou encore une atteinte des nerfs crâniens (0,1 ‰) qui peut se traduire par une surdité, une paralysie faciale, ou une cécité par névrite optique.

L'incidence de la surdité après oreillons est estimée entre 1/1000 et 1/30 000 [98]. La survenue de la surdité ne semble pas dépendre de la sévérité de la présentation clinique ou de la présence d'une parotidite [99] ; cependant, la méningo-encéphalite accroît le risque de surdité neurosensorielle [100]. Des surdités brutales chez des patients par ailleurs asymptomatiques peuvent survenir, comme cela est attesté par les séroconversions [97, 101]. La surdité neurosensorielle apparaît brutalement 4 à 5 jours après le début de la maladie ; elle est typiquement unilatérale et réversible, mais peut parfois être de sévère à profonde et permanente. L'incidence de la surdité profonde est faible, même chez les populations non vaccinées [102].

La surdité est habituellement unilatérale, de survenue rapide et réversible, mais peut être sévère, bilatérale, définitive [103]. L'existence d'acouphènes ou une sensation d'oreille pleine peut alerter sur l'éventuelle surdité. L'association avec une symptomatologie vestibulaire a été décrite.

Le diagnostic clinique est parfois peu spécifique et nécessite une confirmation biologique associant la sérologie et la biologie moléculaire. La présence d'IgM ± IgG est compatible avec un diagnostic d'infection ourlienne, mais des IgM peuvent apparaître lors d'une activation polyclonale du système immunitaire et les IgG peuvent provenir d'une vaccination antérieure. Une confirmation par PCR est donc souhaitable à partir de différentes matrices dans lesquelles est excrété le virus ourlien (salive, urine jusqu'à 14 jours ou LCR en cas de signes neurologiques). La détection des anti-corps est également possible dans la salive, mais uniquement dans certains laboratoires spécialisés.

Si l'infection est contractée en cours de grossesse, elle peut être responsable de fausses couches ou de morts in utero, mais elle ne semble pas entraîner de surdité congénitale.

2.1.1.2.1.3.2. Mécanisme physiopathologique

Les études histologiques retrouvent des lésions semblables aux atteintes liées à l'infection par la rubéole ou la rougeole ; le virus est présent dans le liquide endolymphatique ainsi que dans le liquide périlymphatique. La physiopathologie de la surdité comprend la disparition des cellules ciliées, l'atteinte de la strie vasculaire et l'altération de la myéline autour du nerf cochléovestibulaire [100, 103–105]. Lors de l'étude anatomopathologique des rochers d'un enfant décédé de complications ourliennes, Lindsay et al. ont décrit une atteinte de l'aqueduc cochléaire, une dégénérescence des neurones cochléaires du tour basal de la cochlée avec une moindre atteinte à l'apex, une destruction de l'organe de Corti, ainsi qu'un collapsus de la membrane de Reissner [103]. Les atteintes vestibulaires peuvent concerner l'utricule, le saccule et les canaux semi-circulaires [104–106]. Des atteintes du tronc cérébral ont été décrites [106].

2.1.1.2.1.3.3. Prise en charge

Il n'existe pas de traitement antiviral curatif. Lorsque l'atteinte auditive se manifeste par une surdité brusque, une corticothérapie peut être proposée, mais son efficacité reste controversée. Le potentiel de récupération est plutôt favorable en cas de surdité légère, mais médiocre en cas d'atteinte profonde [107]. Dans les rares cas de surdité profonde bilatérale, l'implantation cochléaire montre de très bons résultats audiométriques en l'absence d'atteintes neurologiques associées [107–110].

Seule la vaccination permet de prévenir la survenue de nouveaux cas. Depuis la vaccination systématique des nouveau-nés, la survenue d'une surdité secondaire a presque disparu. Le vaccin a en effet une efficacité d'environ 95 % (90 à 97 %). Il faut toutefois noter que cette efficacité chute à environ 85 % 10 ans après l'administration de la seconde dose. Malgré tout, les sujets vaccinés à deux doses ont un risque de complications significativement diminué.

2.1.1.2.1.4. Rougeole

2.1.1.2.1.4.1. Epidémiologie

La rougeole est une maladie très contagieuse également provoquée par un virus de la famille des Paramyxoviridae, un paramyxovirus dont le réservoir est exclusivement humain. La transmission du virus de la rougeole se fait par contact direct ou par voie respiratoire. Depuis 2012, un plan stratégique mondial de lutte contre la rougeole et la rubéole a été mis en place et vise à éradiquer ces deux maladies de cinq régions de l'OMS. Ce plan vaccinal affiche déjà de bons résultats puisqu'en 2016 l'OMS recensait une nette diminution des épidémies avec une chute de 84 % des décès imputables à la rougeole. La prévalence dépend des politiques vaccinales selon les pays. D'ailleurs, dans la majorité des pays développés, la surdité secondaire au virus a presque disparu : elle est de 70,9 cas/100 000 dans les pays de faible vaccination à 0,9 cas/100 000 dans les pays où la couverture vaccinale est d'au moins 90 % [73]. Elle touche alors principalement les patients immunodéprimés qui ne peuvent pas être vaccinés par ce vaccin vivant atténué ou les enfants de moins de 1 an. Dans les pays où la vaccination est obligatoire, les cas sont essentiellement issus des populations migrantes.

2.1.1.2.1.4.2. Manifestations cliniques

Après une incubation de 10 à 12 jours, on observe un syndrome pseudogrippal qui dure habituellement 3 à 4 jours et se manifeste par de la fièvre, de la toux, une congestion nasale, un rash érythémateux maculopapuleux, une conjonctivite. Il est possible d'observer à ce stade le signe pathognomonique de Köplik au niveau

de la muqueuse buccale. Après cette phase d'invasion, soit 2 semaines après la contamination, débute une éruption cutanée maculopapuleuse, qui persiste une dizaine de jours.

La rougeole est le plus souvent une maladie bénigne. Cependant, des complications graves peuvent se voir, notamment : surinfections bactériennes avec des otites dans 9 à 25 % des cas, des laryngites, bronchites ou angines, mais surtout des pneumonies sévères pouvant conduire au décès, et des encéphalites. Le diagnostic peut être confirmé par une sérologie (IgM/IgG) positive à partir du 3e jour de la phase éruptive ou par PCR sur salive ou aspiration nasopharyngée ; les urines peuvent éventuellement être utilisées en cas de prélèvement tardif par rapport au début des signes cliniques. Pendant la grossesse, la rougeole n'entraîne pas de mal-formation fœtale, mais provoque un risque accru d'avortement spontané ou d'accouchement prématuré. Ses complications peuvent mettre la vie de la mère en danger.

La surdité neurosensorielle était une complication classique et pouvait être responsable de 5 à 10 % des cas de surdités profondes avant la vaccination [73]. Cette surdité est typiquement bilatérale, de modérée à profonde, et peut faire suite à une encéphalite. Dans une forme mineure, la rougeole peut également s'accompagner d'otites moyennes aiguës, responsables d'une surdité de transmission surajoutée.

La vaccination ROR (rougeole oreillons rubéole) peut entraîner une surdité avec une incidence d'environ 1 cas pour 6 à 8 millions de doses vaccinales. La surdité peut alors être de degré variable, uni- ou bilatérale, observée chez l'enfant ou bien l'adulte. Chez certains patients, elle semble précédée de maux de tête, d'ataxie, de fièvre ; ces observations supportent l'hypothèse que la surdité est la conséquence d'une encéphalite induite par la vaccination [111, 112].

2.1.1.2.1.4.3. Mécanisme physiopathologique

Les études histologiques humaines retrouvent une dégénérescence des neurones cochléaires principalement au niveau du tour basal, de l'organe de Corti et de la strie vasculaire, ainsi qu'une infiltration fibreuse par des cellules inflammatoires [66, 104, 113]

Certains auteurs ont suggéré que le virus de la rougeole pouvait avoir un rôle dans la survenue d'otospongiose devant la mise en évidence d'ARN viral, en particulier au niveau de l'étrier pathologique. Le virus pourrait être à l'origine d'une réaction auto-immune alors que la pathologie virale a disparu, sur un terrain génétique particulier [114]. En faveur de cette association, on constate une baisse de l'incidence de l'otospongiose depuis la vaccination systématique. Cependant, le mécanisme lésionnel n'est pas encore clairement identifié. La rougeole est incriminée dans la survenue de certaines fixations platinaires par otosclérose réactionnelle [98].

2.1.1.2.1.4.4. Prise en charge

La rougeole est une maladie à déclaration obligatoire. Bien qu'elle ne semble pas entraîner de surdités dans les suites d'une infection congénitale, la prescription d'immuno-globulines polyvalentes est recommandée en cours de grossesse chez les femmes non vaccinées présentant une séroconversion [115]. En cas de surdité acquise, aucune prescription d'immunoglobulines n'est recommandée. Une simple éviction des collectivités est recommandée durant les 5 jours suivant l'éruption cutanée. En cas de contact avec un sujet infecté, un rattrapage vaccinal doit être pro- posé dans les 72 heures suivant l'exposition.

Même si certaines études rapportent de rares cas de surdité consécutive à une vaccination contre la rougeole et les oreillons (1 cas sur 6–8 000 000 doses aux États-Unis) [115, 116], l'imputabilité du vaccin dans la survenue de tels effets secondaires est non avérée et les bénéfices d'une telle vaccination demeurent bien supérieurs.

L'implantation cochléaire est efficace en cas de surdité profonde [104].

2.1.1.2.1.5. Virus varicelle-zona

2.1.1.2.1.5.1. *Epidémiologie*

Le virus de la varicelle-zona (VZV) est un virus enveloppé à ADN bicaténaire de la famille Herpesviridae. Ce virus hautement contagieux se transmet par les gouttelettes, lors de la toux ou de l'éternuement, ou à partir des vésicules cutanées. Les patients sont contagieux 2 à 4 jours avant l'apparition de l'éruption et jusqu'à la formation des croûtes après la rupture des vésicules.

2.1.1.2.1.5.2. *Manifestations cliniques*

La primo-infection par le VZV se caractérise par une éruption vésiculeuse fébrile, touchant principalement le cuir chevelu, la face et le thorax. L'évolution est spontanément favorable en 10 à 15 jours. Le VZV est un virus neurotrope ; il demeure sous forme d'épisome dans les ganglions nerveux sensitifs et peut se réactiver à l'occasion d'une immunodépression (20 % de la population environ), provoquant alors le zona.

Les signes de la réactivation virale sont : une fièvre, des douleurs importantes à type de brûlure et une éruption vésiculeuse dans le territoire d'un dermatome, accompagnées de douleurs radiculaires durant 15 jours à 1 mois. Les facteurs de risque pour cette réactivation sont l'âge supérieur à 50 ans, la grossesse, le post-partum, l'immunodépression, un état de fatigue [117].

La réactivation dans le territoire du ganglion géniculé définit le syndrome de Ramsay-Hunt (herpes zona oticus). L'inflammation de ce ganglion explique la paralysie faciale. L'atteinte de la huitième paire crânienne est expliquée par le transfert du virus de ce ganglion aux structures neurales proches. Les signes comprennent une paralysie faciale, des otalgies importantes, une surdité neurosensorielle dans un quart des cas, des acouphènes dans la moitié des cas, et des vertiges chez un patient sur trois [118]. Peuvent s'observer des troubles homolatéraux, un larmoiement et une baisse de la sensibilité gustative des deux tiers antérieurs de la langue. L'éruption vésiculeuse est typiquement localisée au pavillon de l'oreille, à la zone de Ramsay-Hunt, au conduit auditif externe, à la membrane tympanique, à un territoire du nerf facial, au palais dur, ou à l'hémilangue. Plus rarement, les patients peuvent présenter tous les signes sans éruption cutanée (zoster sine herpete) [118]. Les nerfs crâniens les plus souvent affectés sont ainsi le facial, le cochléovestibulaire et le trijumeau ; d'autres nerfs crâniens peuvent être atteints, le glossopharyngien ou le vague, avec dysphagie et maux de gorge [119].

De modérée à profonde, la surdité peut être brutale et la seule manifestation d'une réactivation à VZV [120]. Les explorations neurophysiologiques par PEA peuvent montrer une atteinte endo- et rétrocochléaire [121]. La perte auditive des fréquences conversationnelles est de mauvais pronostic alors que la perte des hautes fréquences est souvent associée à une récupération complète [120]. Cependant, on dénombre tout de même 5 % de séquelles auditives à la suite d'un zona de la zone de Ramsay-Hunt ; celles-ci semblent liées à des atteintes

cochléaires et des voies auditives proximales. La récupération auditive est souvent meilleure que la récupération de la mobilité faciale sous traitement antiviral et corticoïde, alors que la récupération vestibulaire est plus incertaine que pour les autres névrites vestibulaires [122].

Le diagnostic est clinique en cas d'éruption cutanée. L'IRM à la phase aiguë montre une prise de contraste (inflammation) du paquet acoustico-facial et du ganglion gémiculé [123].

L'évolution de la surdité est souvent favorable alors que le pronostic facial est parfois péjoratif [120, 124]. Le traitement repose sur de fortes doses de corticoïdes et l'emploi d'agents antiviraux (aciclovir IV, ou valaciclovir per os) de manière simultanée. La précocité du traitement a un effet pronostique positif sur la paralysie faciale [125]. Les facteurs pronostiques négatifs sur la surdité sont l'âge avancé, le genre masculin, la présence de vertiges, une atteinte auditive importante ; la sévérité de l'atteinte faciale n'est pas corrélée avec le pronostic auditif [123]. Les séquelles auditives existent chez environ 5 % des patients [120, 125].

2.1.1.2.1.5.3. Mécanisme physiopathologique

Les études histologiques ont mis en évidence des hémorragies du nerf cochléaire, une destruction de l'apex de l'organe de Corti, une diminution des cellules du ganglion gémiculé, des signes d'inflammation et de destruction cellulaire, des infiltrats lymphocytaires périvasculaires, une démyélinisation neurale et une perte axonale [98, 126].

2.1.1.2.1.5.4. Prise en charge

Dans le cadre d'une surdité brusque liée au VZV, un traitement antiviral (valaciclovir PO ou aciclovir IV) doit être instauré dans les 72 heures suivant le début de l'éruption pour une durée de 7 jours. L'ajout d'une corticothérapie n'a pas prouvé son efficacité dans la prévention des douleurs post-zostériennes, mais elle garde toute sa place dans le cadre du syndrome de Ramsay-Hunt.

En France, la vaccination contre la varicelle, par un vaccin VZV vivant atténué, est recommandée chez l'adolescent n'ayant jamais rencontré le virus et dans des contextes précis chez les patients non immunisés afin d'éviter la survenue d'une primo-infection aux conséquences délétères (candidats à une greffe d'organes, femmes en âge de procréer non immunisées avec un projet de grossesse, professionnels de santé susceptibles d'être au contact de sujets immunodéprimés). Le vaccin contre le zona (vaccin vivant atténué davantage dosé que celui contre la varicelle) est également recommandé chez des sujets dont l'immunocompétence diminue avec l'âge (après 65 ans) afin d'éviter la survenue d'un zona.

2.1.1.2.1.6. Zika

2.1.1.2.1.6.1. Epidémiologie

Le virus Zika (ZIKV) prédomine dans les régions tropicales et subtropicales. En 2015, le Brésil a constaté une multiplication par 20 de l'incidence des enfants nés avec une microcéphalie [127].

2.1.1.2.1.6.2. Manifestations cliniques

L'infection congénitale par le ZIKV peut se traduire par un tableau associant à un degré variable des calcifications intracérébrales, une ventriculomégalie, une microcéphalie/ disproportion craniofaciale (32,9–95,8 %), une rétrognathie (38,6 %), des anomalies auditives et visuelles, une craniosténose, une

proéminence de l'os occipital, un excès cutané nuchal, une épilepsie, une irritabilité, des dyskinésies, une hypertonie/hypotonie (74,7–90,1 %), une hémiplégie, une hémiparésie, une spasticité, une hyperréflexie, un retard de langage (68,4–100 %), une dysphagie (14–88,9 %), un retard de développement posturomoteur (92,8 à 100 %). Dans cette revue de la littérature, la surdité semble concerner 5,8 à 68,4 % des enfants infectés [128].

Une autre publication récente répertoriant les cas de surdité dans le cadre d'une infection par le ZIKV a évalué que la surdité concernait 21,2 % des 264 cas cumulés dans 14 articles [129]. Quatre des articles recensent les surdités survenues à la suite d'une infection chez des adultes ; il s'agissait de surdité modérée à sévère, uni- ou bilatérale ; celle-ci était transitoire avec une récupération des seuils précédents. Les dix autres articles relatent les cas de surdités diagnostiquées chez des enfants infectés congénitalement. La survenue d'une surdité semble concerner principalement les enfants présentant une microcéphalie sévère [130].

Un cas clinique relate l'existence d'une surdité modérée unilatérale, associée à une mauvaise reconnaissance vocale, témoignant d'une atteinte centrale associée ou d'une neuropathie auditive. Cependant, plusieurs études n'ont pas retrouvé d'anomalies aux PEA, alors que les otoémissions étaient absentes lors des tests de dépistage ; les auteurs concluent à une probable surdité de transmission transitoire [131, 132].

Certaines études suggèrent une survenue décalée de la surdité, après la première année. Il faut cependant être prudent quant à cette notion, car il peut s'agir d'un biais lié à l'absence de dépistage néonatal et de suivi postnatal précoce dans de nombreuses études.

2.1.1.2.1.6.3. Mécanisme physiopathologique

Le tropisme viral pour les cellules peu différenciées explique l'atteinte des cellules souches neuronales et l'impact sur le développement cérébral en cas d'infection congénitale. Cela entraîne la microcéphalie décrite dans de nombreuses cohortes.

Dans toutes les études, il semble clair que la déficience auditive est étroitement liée à la présence de microcéphalie et à sa gravité.

De nombreux nourrissons atteints de microcéphalie présentent une surdité de perception sans anomalies anatomiques de l'oreille interne lors des examens d'imagerie des structures de l'oreille interne, ce qui peut être dû à une déficience auditive soit au niveau du tronc cérébral, soit au niveau cortical. Toutefois, il est bien connu que d'autres infections congénitales peuvent provoquer une surdité sans aucune malformation cochléaire ; par conséquent, il n'est pas possible d'exclure une déficience sensorielle dans ces cas.

Des modifications importantes du système nerveux central de plusieurs de ces nouveau-nés sont une origine possible de la déficience auditive, comme déjà démontré dans d'autres affections qui impliquent les voies auditives [128].

Une autre possibilité pourrait être la présence d'une inflammation dans la cochlée, car le virus peut avoir un accès direct à ces structures via l'aqueduc cochléaire. Mais, en raison de l'association avec la microcéphalie, certains se demandent si la perte auditive chez les nourrissons infectés par le ZIKV est d'origine centrale en raison d'une malformation cérébrale, plutôt que d'une anomalie au niveau cochléaire.

En résumé, l'exposition au ZIKV est associée à une surdité chez les nourrissons et les adultes. La perte d'audition peut survenir en raison de lésions de l'oreille interne ou du nerf auditif, par un effet viral direct ou médié par un processus auto-immun, comme démontré dans le cas d'autres infections virales [133].

Par conséquent, la topographie de la lésion responsable de la perte auditive provoquée par l'infection à ZIKV reste encore non élucidée. Nous sommes loin de comprendre si les lésions sont produites directement par le virus lui-même ou à la suite d'une réaction inflammatoire des tissus.

Récemment, les expériences animales sur un modèle d'infection postnatale ont montré que le virus ZIKV entraînait des lésions de l'épithélium cochléaire et vestibulaire, ainsi que des épithéliums adjacents, de la strie vasculaire et des cellules sombres. Celles-ci se caractérisent par la présence de vacuoles dans les épithéliums, une diminution de la striation basale nécessaire pour le flux ionique potassique, ce qui entraîne à terme une très probable baisse de la production endolymphatique cochléaire et vestibulaire [134]. De plus, il a été constaté un gradient lésionnel croissant entre la base de la cochlée et l'apex.

Ces données démontrent pour la première fois que le ZIKV transporté de manière hématogène infecte la cochlée et induit des dommages cellulaires significatifs dans de nombreuses régions de la cochlée et du vestibule. Cumulativement, les dommages de ces régions de la cochlée suggèrent fortement une perte auditive induite par le ZIKV. De même, chez l'adulte, ces données suggèrent des mécanismes possibles qui pourraient expliquer le dysfonctionnement auditif après une infection par le ZIKV et impliquent que des tests audiométriques cliniques devraient être effectués sur des patients suspects de ZIKV. De plus, il est impératif de comprendre les sites de dommages survenant dans l'oreille interne après une infection par ZIKV, afin que les futures thérapies puissent être intelligemment conçues pour atténuer la déficience auditive associée à l'infection par le ZIKV.

2.1.1.2.1.6.4. Prise en charge

En cas de composante principalement transmissionnelle, et en présence d'une otite séreuse à l'origine de la perte auditive, la prise en charge repose sur la pose d'aérateurs transtympaniques.

En cas de composante neurosensorielle, la prise en charge sera adaptée au patient et à la surdité.

Les auteurs notent que la perte auditive peut être retardée et progressive. Ainsi, il paraît judicieux d'inclure les enfants dans un protocole de suivi audiovestibulaire régulier afin de collecter des données plus précises sur les atteintes neurosensorielles, les études actuelles ayant souvent de petits effectifs, une absence d'étude longitudinale pour la plupart et un faible recul.

Aux Antilles, nous suivons sur le plan auditif les enfants de trois cohortes dans le cadre de l'étude ZIKA BB (cohorte 1 : enfants nés de mère ayant eu une infection ZIKV confirmée au cours de la grossesse ; cohorte 2 : enfants présentant des anomalies congénitales à la naissance quel que soit le statut sérologique de la mère ; cohorte 3 : groupe témoin/enfants nés bien portants et dont la mère n'a pas été infectée par le virus durant la grossesse). Ils bénéficient depuis leur naissance de tests audiométriques comportementaux et autres tests audiométriques adaptés à leur âge, et ce jusqu'à l'âge de 6 ans. Ces enfants ont

actuellement entre 4 et 5 ans et leur évaluation audiométrique se poursuit une fois par an en l'absence de signes d'alerte.

Il est évident que, pour établir des recommandations concernant la conduite à tenir en cas d'infection par le ZIKV, à savoir le type de surdité, la fréquence et la durée du suivi, une évaluation audiométrique de ces enfants sur le long terme (6 ans) est nécessaire.

2.1.1.2.1.7. Dengue

La dengue est due à un arbovirus de la famille des Flaviviridae dont il existe quatre sérotypes distincts. Elle est transmise à l'homme par la piqûre d'un moustique femelle infecté du genre *Aedes*. Le moustique lui-même n'est pas affecté par le virus et joue donc à la fois le rôle de vecteur et de réservoir. L'acquisition de ce virus par le moustique peut se faire par piqûre d'une personne infectée. La dengue sévit dans les régions tropicales et subtropicales de la planète, mais de rares cas autochtones ont été décrits en France métropolitaine liés à l'implantation d'*Aedes albopictus* dans de nombreux départements français.

Le nombre de cas de dengue sévère est estimé à 500 000 par an dans le monde avec une mortalité de 2,5 %. La période d'incubation est habituellement de 7 jours, mais peut varier de 3 à 14 jours.

Trois formes cliniques sont habituellement décrites pour la dengue : asymptomatique, symptomatique non sévère, et enfin symptomatique sévère (auparavant appelée «dengue hémorragique»). La forme classique s'accompagne le plus souvent d'un syndrome pseudogrippal avec une fièvre intense. La forme sévère survient plus fréquemment avant l'âge de 15 ans et est caractérisée par trois niveaux de gravité : une fuite plasmatique sévère, des hémorragies sévères, une atteinte organique grave.

Il n'existe actuellement pas de traitement spécifique de la dengue. Les symptômes ORL retrouvés dans la littérature sont essentiellement hémorragiques (épistaxis, gingivorragies) [135]. Un seul cas de surdité neurosensorielle associé à la dengue a été rapporté actuellement et les auteurs privilégient une atteinte d'origine vasculaire plutôt que virale directe [136].

2.1.1.2.1.8. Chikungunya

La maladie est due à un virus de la famille des Togaviridae qui, à l'instar de la dengue, est transmis à l'homme par des moustiques du genre *Aedes*, principalement *A. aegypti* et *A. albopictus*. Comme pour la dengue, le moustique n'est pas affecté par le chikungunya et joue donc à la fois le rôle de vecteur et de réservoir.

Ce virus a été décrit pour la première fois en 1953 et a été responsable de plusieurs épidémies, principalement en Afrique et en Asie. Le nombre d'épidémies de grande ampleur a cependant augmenté ces dix dernières années. Des cas autochtones ont également été décrits dans le sud de la France.

La période d'incubation est habituellement de 2 à 6 jours. Les infections asymptomatiques sont rares et l'infection se révèle le plus souvent sous sa forme typique associant un syndrome pseudogrippal à une fièvre à début brutal, des myalgies, et des arthralgies touchant principalement les petites articulations. Une éruption cutanée de type maculopapuleuse peut être retrouvée dans près de 50 % des cas. Des formes atypiques sévères peuvent survenir chez les personnes âgées et les nouveau-nés qui présentent des atteintes neurologiques, cutanées,

hépatiques et cardiaques. Contrairement à la dengue, les formes hémorragiques sont rares.

Il n'existe actuellement pas de traitement antiviral spécifique. Les atteintes auditives sont exceptionnelles en cas de contamination par le chikungunya; seulement un cas de surdité brusque ainsi qu'un cas de neuropathie auditive ont été décrits à l'heure actuelle [137, 138].

2.1.1.2.1.9. Herpès virus humain de type 6

Le virus HHV6 est ubiquitaire, avec un réservoir strictement humain. La voie de transmission est essentiellement muqueuse par l'intermédiaire de la salive. La séroprévalence de ce virus est très élevée et estimée à 95 % [139, 140].

Le virus HHV6 fait partie de la famille des bêta-herpesvirus et sa structure génomique est proche de celle du CMV. Il s'agit d'un virus neurotrope pouvant entraîner des atteintes neurologiques [141]. L'implication de ce virus dans les surdités neurosensorielles n'a pas été clairement établie. Une étude chez l'adulte a retrouvé une augmentation des IgG anti-HHV-6 chez 2 patients atteints de surdité brusque [142].

2.1.1.2.1.10. Virus de la fièvre de Lassa

La fièvre hémorragique de Lassa est due à un virus de la famille des Arenaviridae, décrit pour la première fois en 1969. Elle est endémique en l'Afrique de l'Ouest. Il s'agit d'une zoonose transmise par les excréments d'un rongeur *Mastomys natalensis*. Bien que l'infection par ce virus soit asymptomatique dans près de 80 % des cas, elle peut être responsable de formes graves du fait de troubles cardiovasculaires et d'hémorragies sous-cutanées, digestives et pulmonaires. L'infection par ce virus peut également être responsable d'encéphalites, de tremblements ou encore de surdités décrites pour la première fois en 1972 [143]. Par la suite, une prévalence d'atteinte auditive neurosensorielle de près de 30 % a été décrite dans le mois suivant l'infection [144]. Une récente revue de la littérature a mis en évidence une prévalence plus faible de la surdité secondaire à l'infection, en moyenne de 8,5 %, bilatérale dans plus des deux tiers des cas [129].

2.1.1.2.1.11. Ebola

La maladie à virus Ebola a été responsable récemment d'une pandémie en Afrique de l'Ouest ayant entraîné plus de 11 325 décès pour 28 600 cas déclarés. Cette zoonose transmise par la consommation de viande d'animaux de brousse contaminés par la morsure de chauve-souris, porteuses saines, présente un taux de létalité très élevé, estimé à 50 % par l'OMS.

La durée d'incubation varie entre 2 et 21 jours. Les symptômes débutent par un syndrome pseudogrippal suivi d'autres symptômes tels que des vomissements, diarrhées, éruptions cutanées, mais également des atteintes rénales et hépatiques, et des hémorragies internes ou externes.

Des atteintes auditives telles qu'une surdité ou des acouphènes seraient présentes chez 27 % des survivants [145]. Une récupération est possible avec le temps, bien que certains patients puissent présenter des atteintes définitives. Une seule étude a évalué de manière objective cette atteinte auditive ; elle était présente chez 7 des 28 patients testés, mais après ajustement pour l'âge et le sexe, cette association n'a pas été retenue comme significative [146].

2.1.1.2.1.12. Virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV)

Le LCMV est un virus de la famille des Arenaviridae. Son réservoir est la souris domestique qui le transmet à l'homme via les urines, les fèces et la salive. La durée d'incubation est de 1 à 2 semaines. L'infection survient majoritairement durant l'hiver lorsque les rongeurs sont à l'intérieur des habitations [73]. Il n'existe pas de transmission interhumaine excepté lors de transplantations d'organes.

Les infections par le LCMV sont le plus souvent asymptomatiques ou se présentent sous la forme d'un tableau pseudogrippal ou d'une chorioméningite. Parfois, des manifestations telles qu'une dysphagie, des arthralgies, des arthrites, des douleurs testiculaires ou parotidiennes ont été décrites. Une atteinte du système nerveux central survient dans 10 % des cas environ, au bout de 10 jours, sous la forme d'une méningite aseptique ou d'une méningoencéphalite, guérissant le plus souvent sans séquelles. Des surdités ont aussi été décrites dans les suites de l'infection.

S'il est contracté pendant la grossesse, le virus peut entraîner une fausse couche, ou du fait de son pouvoir tératogène, une hydrocéphalie, une microcéphalie, une dilatation ventriculaire, une pachygyrie, une hypoplasie cérébelleuse ou une chorioretinite. La surdité est habituellement moins fréquente que l'atteinte visuelle ou cérébrale. Les rares surdités qui en découlent peuvent être moyennes à sévères [147].

2.1.1.2.1.13. Virus West Nile

Le virus West Nile (WNV) fait partie de la famille des Flaviviridae, au même titre que ceux de la dengue et de la fièvre jaune. La prévalence du WNV est plus élevée en Afrique et au Moyen-Orient. Mais, depuis quelques années, des cas sont apparus aux États-Unis [148].

Sa transmission à l'homme nécessite un vecteur (le moustique), mais il est aussi possible d'avoir une contamination congénitale ou encore acquise par l'allaitement maternel ou la transfusion sanguine.

Seulement 20 % des infections sont symptomatiques, le plus souvent sous forme d'un syndrome pseudogrippal [148, 149]. Les complications neurologiques (méningite, encéphalite, paralysie faciale, surdité brusque) ne concernent que moins de 1 % des patients, le plus souvent chez des personnes âgées ou non immunocompétentes.

La surdité est rarement isolée et survient à la suite de complications neurologiques [149, 150]. Elle peut être bilatérale, et récupère souvent spontanément [151, 152], parfois avec une atteinte séquellaire sur les hautes fréquences, de modérée à sévère [153].

Il n'y a pas de thérapeutique ni de vaccin ; la prise en charge préventive se concentre sur des programmes d'éradication des moustiques [73].

2.1.1.2.1.14. Virus influenza et parainfluenza

Les virus influenza sont responsables de la grippe, les virus parainfluenza d'affections respiratoires banales, pseudogrippales ou plus graves pulmonaires ou laryngées. Des cas documentés de surdité brutale après une grippe à virus influenza A (H1N1) ont été rapportés [154]. Des études montrant une séroconversion au virus influenza B en cas de surdité brutale ont été publiées, alors que la comparaison entre populations avec séroconversion et contrôle ne

montre pas de différence pour les virus influenza A(H1N1) et A(H3N2) et parainfluenza 1, 2, et 3 [155].

2.1.1.2.1.15. SARS-CoV-2

Le premier cas mentionnant une atteinte neurosensorielle auditive en lien avec le SARS-CoV-2 a été rapporté par Sriwijitalai et Wiwanitkit en avril 2020 en Thaïlande [156].

Les atteintes neurologiques dues à une infection par le SAR-CoV-2 sont bien connues actuellement ; la plupart apparaissent à un stade précoce de la maladie, et sont parfois les seules manifestations [157]. Ces manifestations neurologiques peuvent être des méningites, des encéphalites, des atteintes démyélinisantes, un syndrome de Guillain-Barré. Ce neurotropisme est compatible avec une potentielle atteinte cochléovestibulaire.

Les mécanismes physiopathologiques peuvent se discuter en cas de trouble cochléaire ou vestibulaire : cascade inflammatoire, orage cytokinique, atteintes vasculaires de la fosse cérébrale postérieure, atteinte virale du tronc cérébral ou du cortex auditif, ototoxicité médicamenteuse par l'hydroxychloroquine, l'azithromycine, les aminosides.

Un travail iranien fait état de patients suspects d'atteintes cochléovestibulaires pour lesquelles la responsabilité du SARS-CoV-2 a été suspectée sur la clinique ou la tomodensitométrie (TDM) thoracique, mais sans confirmation RT-PCR étant donné l'impossibilité à réaliser ces tests à la phase initiale de la pandémie en Iran. Ces auteurs ont décrit ensuite 6 patients avec des atteintes cochléaires unilatérales moyennes à sévères. La surdité touchait principalement les hautes fréquences en dehors de toute atteinte otologique préexistante et de toute prise de médicament ototoxique. Elle pouvait être accompagnée d'acouphènes ou de vertiges. La responsabilité du SARS-CoV-2 était prouvée par RT-PCR, ou suspectée en dehors d'une RT-PCR positive devant l'association d'un tableau pulmonaire très évocateur [158].

La question de savoir si la surdité brutale peut être la seule manifestation d'une infection à SARS-CoV-2 est importante. Dans une étude turque portant sur 5 patients adressés pour surdité brutale sans aucun autre symptôme, la RT-PCR par prélèvement rhinopharyngé a été positive chez l'un de ces patients. Cela va dans le sens d'inclure la RT-PCR en cas de surdité brutale dans le bilan en période de pandémie, mais la question de la réalisation de ce test en dehors d'une période de pandémie demeure ouverte [159]. En l'état actuel, la responsabilité du SARS-CoV-2 dans la surdité brutale ne modifie pas la prise en charge thérapeutique.

2.1.1.2.2. *Etiologies virales controversées*

Des publications épisodiques évoquent la responsabilité de différents pathogènes dans les surdités brutales, bien que le niveau de preuve fondé sur le profil de séroconversion ne soit pas élevé ou discordant selon les études, pour le virus de l'hépatite C par exemple [160]. Notons une étude taïwanaise fondée sur l'analyse de la base de données de l'assurance maladie qui s'est intéressée à la comparaison entre les patients porteurs d'une infection aux virus des hépatites B et C (VHB/VHC) et ceux indemnes. Avec un niveau de significativité élevé ($p < 0,001$), l'incidence de la surdité neurosensorielle brutale est plus élevée dans le premier groupe ; le taux d'incidence est 5,7 fois plus élevé et le risque de 5,1 fois plus important. Les auteurs suggèrent que l'infection par les virus des hépatites pourrait

contribuer à l'émergence d'une surdité brusque, mais le lien physiopathologique n'est pas démontré [161].

Les études épidémiologiques et sérologiques n'ont pas fait la preuve d'un lien entre infection et surdité brusque pour les entérovirus, le CMV, le virus d'Epstein-Barr (EBV) [162], les adénovirus ou le virus respiratoire syncytial (VRS) [163]. Même si les études fondées sur le profil de séroconversion ne semblaient pas incriminer les entérovirus dans la surdité brutale [164], une étude plus récente [165] a montré que la séroprévalence des anticorps IgG était de 40 % dans le groupe surdité brusque contre 18 % dans le groupe contrôle. Ces études n'ont à notre connaissance pas été confirmées à ce jour.

2.1.1.2.3. Réalité des étiologies virales en cas de surdité brusque, en dehors d'un contexte ou d'une preuve biologique ?

Des analyses histologiques ont permis d'évoquer cette hypothèse, soutenue par la présence de similarités histopathologiques (atrophie des cellules ciliées et des cellules de soutien de l'organe de Corti, avec lésions variables des autres structures) sur l'analyse d'os temporaux issus de sujets ayant perdu l'audition après un épisode de rubéole/ rougeole/oreillons ou zona (labyrinthite présumée), bien que la recherche de preuves directes d'infection virale de l'oreille interne soit restée négative [166, 167]. Cependant, dans ces études, le diagnostic d'infection virale est souvent fondé sur des données auto-anamnestiques par le patient. Si l'infection virale systémique est avérée, il n'y a pas de preuve directe d'une invasion virale de l'oreille. Enfin, les similarités phénotypiques n'impliquent pas forcément des causes identiques (virale, toxique, génétique, etc.).

Nous n'avons pas encore d'étude avec des analyses en PCR ou protéomique des liquides de l'oreille interne pour étayer l'hypothèse d'une origine virale en cas de surdité brusque idiopathique.

Des enquêtes sérologiques systématiques avec des panels étendus permettent d'envisager aussi cette hypothèse [163]. La sérologie n'est pas forcément informative pour les virus très fréquents comme les entérovirus, adénovirus ou virus des infections respiratoires pour lesquels les adultes ont des anticorps de toute façon en raison d'infections antérieures. Ces tests sérologiques ne sont pas réalisés en pratique. Rappelons qu'une telle étiologie peut être envisagée si : 1) il existe une absence d'anticorps préalablement à la survenue de la maladie, l'absence d'anticorps indiquant que le sujet peut contracter la maladie ; 2) les anticorps apparaissent durant la maladie parallèlement au développement du virus. La présence des anticorps indique l'existence d'une possible immunisation envers la maladie, ce qui n'est pas toujours le cas (par exemple pour le VIH et l'hépatite C). La synthèse des anticorps par immunisation prévient la récurrence de la maladie ; ce qui n'est pas toujours le cas, par exemple lors des infections latentes (rétinopathie à CMV chez l'immunodéprimé, VZV et paralysie faciale). La présence de la protéine MxA dans les leucocytes, proactivatrice de la synthèse d'interféron, est un bon marqueur d'une infection virale ; ce marqueur n'est pas plus élevé chez les patients atteints de surdité brutale que dans une population contrôle [168].

Le contexte apparent de nature épidémique de surdités brusques est difficile à affirmer.

Ainsi, le lien entre infection virale et surdité brutale ou progressive en dehors d'un contexte clinique patent, ou d'une preuve sérologique concernant un virus précédemment cité, n'a jamais été formellement établi.

Cela conduit à discuter de l'opportunité de la réalisation de sérologies large panel, ou d'un traitement antiviral devant une surdité brutale en dehors d'un contexte avéré. Peu d'antiviraux sont actuellement disponibles. La plupart d'entre eux possèdent une toxicité non négligeable. Ainsi, il faut considérer le rapport bénéfices/risques à instaurer une thérapeutique sur la base d'une étiologie incertaine, et d'une efficacité dont le niveau de preuve est à ce jour absent.

2.1.1.3. Surdités progressives

Un lien entre atteinte virale et surdité progressive a été discuté pour plusieurs pathologies.

C'est le cas pour l'otospongiose et la rougeole. La première publication évoquant un rôle potentiel d'un pathogène viral dans l'otospongiose date de 1986 [169] du fait de la mise en évidence de structures ressemblant à des nucléocapsides de paramyxovirus dans des prélèvements d'os otospongieux ; d'autres publications ont suivi dans ce sens [170, 171]. Par la suite, de nombreuses études ont cherché à confirmer cette hypothèse avec des résultats discordants [172, 173]. La vaccination à grande échelle en France ayant débuté dans les années 1980, il sera intéressant de voir dans les prochaines décennies si cela a conduit à une baisse de l'incidence de l'otospongiose.

Un autre exemple est celui de la maladie de Ménière. Parmi les hypothèses permettant d'expliquer l'hydrops endolymphatique, celle d'une cause virale a également été évoquée [174–176]. Comme précisé dans le paragraphe concernant le virus HSV-1, celui-ci a été incriminé comme potentiel agent étiologique de la maladie de Ménière, bien que la littérature soit discordante [177–182]. L'effet positif du famciclovir n'est pas démontré dans cette maladie [183]. Une récente méta-analyse a mis en évidence une faible association entre maladie de Ménière et infections à CMV, et aucune avec les infections à HSV-1, -2, VZV, ou EBV [184].

2.1.2. Recommandations

2.1.2.1. Recommandations pour le CMV

Afin de limiter les conséquences neurosensorielles de l'infection congénitale par le CMV, différentes stratégies peuvent être mises en avant.

Tout d'abord, la lutte contre le risque de contamination maternelle et a fortiori fœtale passe par l'éducation au lavage des mains et aux mesures d'hygiène. Différentes études mettent en avant le bénéfice avéré de cette stratégie sur le taux de séroconversion chez les femmes enceintes séronégatives [41] (niveau de preuve 2) [185] (niveau de preuve 1). Le Haut conseil de la santé publique (HCSP), en 2018, a recommandé cette démarche [186] (niveau de preuve 1). Cette stratégie s'avère efficace aussi auprès des femmes séropositives, car elle permet de diminuer le risque de réinfection par un autre sérotype.

Recommandation 3

Il est recommandé d'informer au plus tôt les futures femmes enceintes ainsi que leur conjoint sur les mesures d'hygiène pour prévenir l'infection à CMV. Idéalement, cette prévention est recommandée dès le désir de grossesse, que leur statut sérologique soit inconnu ou connu et quel qu'en soit le résultat. (Grade A)

La question du dépistage en cours de grossesse a été longuement débattue par différentes sociétés scientifiques (virologie, obstétrique, pédiatrique, etc.) lors de l'élaboration du rapport par le HCSP [186] (niveau de preuve 1). Depuis, diverses publications sont venues souligner l'importance du moment de la contamination foetale : le 1er trimestre semble être une période particulièrement critique en ce qui concerne le risque de développement d'atteintes neurosensorielles ultérieures [21, 187] (niveau de preuve 4), [188] (niveau de preuve 2).

Si l'on considère que ce marqueur temporel constitue un facteur de risque de développement de la surdité, il devient important d'identifier la date de la séroconversion. Cela va conditionner l'importance du suivi postnatal. En effet, on pourra plus facilement proposer un allègement du rythme des audiogrammes et des examens vestibulaires si l'infection est survenue dans la deuxième moitié de la grossesse.

Ce critère trouve toute sa légitimité quand il s'agit d'un suivi de femmes enceintes séronégatives, car la détermination du moment de l'infection se fait à partir d'une sérologie initialement négative (sous réserve qu'elle ait été faite) et d'une sérologie devenue positive. L'avidité des anticorps peut aider à la datation : une faible avidité témoigne d'une infection récente. Cependant, chez une femme séropositive, il n'est plus possible d'identifier facilement le moment de l'infection. Une recherche rétrospective du génome viral dans le sang maternel peut être effectuée à partir des tubes prélevés lors du suivi de grossesse, lors de la constatation de l'infection chez un fœtus ou d'un nouveau-né infecté. Afin de pouvoir identifier les enfants susceptibles d'avoir été en contact avec le CMV suite à une réinfection ou un autre sérotype viral, il est nécessaire d'effectuer alors une recherche de virus dans les urines ou dans la salive à la naissance pour permettre ce travail rétrospectif.

À la naissance, la recherche virale par PCR sur la salive néonatale possède d'excellentes sensibilité et spécificité. Lors d'une étude prospective, multicentrique, 177 enfants sur 34 989 ont été dépistés soit par culture cellulaire, soit par PCR sur salive comme étant infectés congénitalement par le CMV. Il a été démontré que la sensibilité et la spécificité de la technique de PCR sur salive humide étaient respectivement de 100 % (IC 95 %, 95,8–100) et 99,9 % (IC 95 %, 99,9–100), avec une valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) de 91,4 % (IC 95 %, 83,8–96,2) et 100 % (IC 95 %, 99,9–100) ; pour l'examen sur salive sèche, les valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN étaient de 97,4 % (IC 95 %, 90,8–99,7) ; 99,9 % (IC 95 %, 99,9–100) ; 90,2 % (IC 95 %, 81,7–95,7) et 99,9 % (IC 95 %, 99,9–100), respectivement [189] (niveau de preuve 2). Cette recherche n'est cependant valable que pour les trois premières semaines de vie ; au-delà, elle peut être biaisée par une infection postnatale.

Il convient aussi de souligner l'importance de connaître le statut virologique néonatal, en particulier quand on est face à la découverte d'une surdité, même plusieurs années après ; il permet d'emblée de classer l'enfant dans un groupe à risque ou non. Ainsi, cette information permettrait de poser un diagnostic

étiologique pour une bonne part des surdités d'origine indéterminée. En effet, à distance de la naissance, le seul moyen de prouver une éventuelle infection congénitale par le CMV correspond à la recherche par PCR du génome viral dans le sang néonatal sur le carton de Guthrie. Ce carton n'étant pas gardé au-delà de 2 à 7 ans en fonction des régions, le diagnostic rétrospectif est donc limité. Cette technique présente d'autres limites : si la quantité de sang apposée sur le carton est insuffisante ou la charge virale faible, il existe un risque de méconnaître une réelle infection congénitale. En effet, la sensibilité de cette technique reste faible, bien que sa spécificité soit excellente [190] (niveau de preuve 2). Lors d'une étude prospective évaluant la sensibilité et la spécificité de la recherche par PCR sur Guthrie comparée à la culture, 92 enfants sur 20 448 ont été diagnostiqués par la méthode de référence (culture) (0,45 %) ; seuls 17 enfants sur 60 (28 %) étaient positifs lors d'une technique PCR avec une paire d'amorces, 11 enfants sur 32 (34 %) avec 2 paires d'amorces. Cela correspond pour la technique à 1 paire d'amorces à une sensibilité et une spécificité respectivement de 28,3 % (IC 95 %, 17,4 %-41,4 %) et 99,9 % (IC 95 %, 99,9 %-100 %) et une VPP de 80,9 % (IC 95 %, 58,1 %-94,5 %) et une VPN de 99,6 % (IC 95 %, 99,5 %-99,7 %). Pour la technique à 2 paires d'amorces, les valeurs sont respectivement : 34,4 % (IC 95 %, 18,6 %-53,2 %), 99,9 % (IC 95 %, 99,9 %-100,0 %), 91,7 % (IC 95 %, 61,5 %-99,8 %) et 99,8 % (IC 95 %, 99,6 %-99,9 %). À l'occasion d'une autre étude prospective, les enfants dépistés positifs par PCR salivaire ou culture à la naissance ont été suivis au moins jusqu'à l'âge de 4 ans pour connaître leur statut audiométrique : sur 313 enfants identifiés à la naissance, seuls 90 tests Guthrie étaient positifs (28,8 %) - 9/28 (32,1 %) des enfants symptomatiques ; 81/285 (28,4 %) des enfants asymptomatiques. Le test Guthrie était positif chez 11/26 (42 %) des enfants présentant une surdité à l'âge de 4 ans comparés aux 72/270 (27 %) enfants positifs avec une audition normale ($p = 0,11$). La sensibilité (42,3 %, IC 95 % 23,4 %-63,1 %) et la spécificité (73,3 %, IC 95 %, 67,6 %-78,5 %), ainsi que les VPP (13,1 %, IC 95 %, 6,8 %-22,5 %) et VPN (93 %, IC 95 %, 88,7 %-96 %) restent trop faibles pour identifier les enfants sourds à l'âge de 4 ans avec ce type de test [38]. De plus, il n'y avait pas de différence dans la charge virale des enfants présentant une surdité et ceux qui n'en avaient pas. La PCR sur carton de Guthrie n'est donc pas satisfaisante pour un dépistage néonatal et tout particulièrement pour identifier les patients qui seraient potentiellement à risque de surdité.

Afin de justifier une démarche de dépistage du CMV en cours de grossesse ou à la naissance, les différents critères de Wilson et Jungner doivent être remplis. Tout d'abord, il doit s'agir d'un problème de santé publique pour lequel l'incidence doit être élevée : elle est de 6/1000 naissances dans le monde et correspond à plus d'un million d'enfants infectés par an [191] (niveau de preuve 3). Cette incidence est bien plus importante que beaucoup d'autres pathologies faisant l'objet d'un dépistage systématique en cours de grossesse ou à la naissance (trisomie 21, alcoolisme fœtal, toxoplasmose, phénylcétonurie, hypothyroïdie, etc.).

La deuxième condition est que l'on puisse identifier la pathologie alors qu'elle est à un stade latent ou asymptomatique : tant l'infection maternelle que l'infection fœtale peuvent être asymptomatiques ; le dépistage tel que décrit plus haut remplit ces conditions.

Le troisième point est que l'histoire naturelle de la maladie doit être connue. Lanzieri et al., dans une étude longitudinale incluant 76 patients diagnostiqués à la naissance, symptomatiques et asymptomatiques et suivis sur une période médiane de 13 ans, ont pu démontrer que la sévérité de la surdité s'aggrave avec

le temps, et en particulier pour ceux qui ont déclaré leur surdité dans les tout premiers mois [192] (niveau de preuve 2).

La quatrième condition est que les modalités du test de dépistage soient simples et fiables : le dépistage sérologique doit être effectué très précocement au début de la grossesse, voire avant, pour avoir une valeur de référence. Si la sérologie est négative, elle devra être renouvelée au cours du 1er et du 2e trimestre ; si elle est positive, la surveillance ne peut pas être effectuée par le suivi sérologique, mais peut s'appuyer sur la recherche virale néonatale dans les urines.

Cinquième condition, le test doit pouvoir être proposé de manière continue et répétée ; dans cette proposition de dépistage, rien ne limite dans le temps une telle démarche. Le test doit être acceptable pour la population ; c'est la sixième condition. Les détracteurs d'un dépistage en cours de grossesse évoquent le stress provoqué chez les parents par la découverte d'une séroconversion. Il faut reconnaître que toute séroconversion n'entraîne pas de passage transplacentaire et que tout passage transplacentaire, même précoce, n'entraîne pas de conséquences neurosensorielles (même dans les formes symptomatiques, seuls 32 % des enfants développent une surdité) [12] (niveau de preuve 2) ; cela impose donc un suivi chez la majorité des enfants alors qu'ils ne seront pas tous concernés. Au fur et à mesure qu'un suivi systématique des enfants infectés se met en place, les différents facteurs de risques cliniques et biologiques de conséquences neurosensorielles seront mieux identifiés et permettront de mieux appréhender les enfants qui nécessiteront un suivi particulièrement attentif. Le septième point requiert qu'il y ait un traitement acceptable et efficace pour la pathologie en cause. En cours de grossesse, le traitement de référence pour les nourrissons, le valganciclovir, est contre-indiqué du fait du risque tératogène et toxique ; d'autres propositions thérapeutiques sont en cours d'évaluation et semblent présenter un intérêt pour limiter les conséquences neurosensorielles [193] (niveau de preuve 2). La place du traitement antiviral en période néonatale se confirme pour les enfants symptomatiques avec un traitement prolongé de 6 mois. Cependant, pour l'instant, l'indication d'un éventuel traitement chez les enfants asymptomatiques n'est pas encore bien définie ; une étude est en cours d'évaluation (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03107871>).

Cela rejoint le huitième point sur l'identification des patients pouvant justifier d'un traitement adapté. En dehors du traitement médical, la prise en charge de la surdité par un appareillage, voire une implantation cochléaire, constitue un traitement reconnu.

Le parcours de soins doit être établi et cohérent. Une fois le diagnostic d'infection congénitale posé, le suivi audiométrique peut être instauré soit en ville, soit dans un centre de référence de prise en charge de la surdité de l'enfant ; si, au cours des suivis, une fluctuation de l'audition est diagnostiquée, l'enfant doit être orienté vers un centre de référence de la surdité pour une proposition de prise en charge adaptée et éventuellement une implantation cochléaire, si l'importance de la perte auditive le justifie. L'examen vestibulaire annuel pédiatrique n'étant pas disponible facilement en ville, l'enfant pourra être orienté vers un centre de référence.

Enfin, le coût du dépistage ne doit pas être disproportionné par rapport au prix de la maladie. Dans une étude américaine, les auteurs ont analysé différents paramètres et concluent que l'efficacité d'un dépistage maternel systématique dépend grandement de l'incidence de l'infection primaire ; si le taux de séroconversion est élevé, le dépistage devient rentable s'il permet de mettre en place une éducation à l'hygiène [194] (niveau de preuve 3). Les incidences de

l'infection et les conditions de couverture sociale étant différentes selon les pays, ainsi que le coût des examens et des éventuelles prises en charge (maternelle, néonatale ainsi que le suivi imposé, surdité, appareillage, implantation cochléaire, etc.), une étude intégrant les paramètres français permettrait de connaître le coût ainsi que le gain individuel et pour la société d'une telle démarche de dépistage.

Recommandation 4

Il est recommandé de proposer l'organisation, par les pouvoirs publics, d'un dépistage systématique du CMV au cours de la grossesse.

Une sérologie devrait être pratiquée, dès la positivité du test de grossesse, pour connaître le statut sérologique.

Le suivi obstétrical et néonatal diffère selon ce statut :

- si la future mère est séronégative, un suivi sérologique du 1er et du 2e trimestre permettrait d'identifier une éventuelle séroconversion ;
- si elle est séropositive, une recherche de l'ADN du CMV systématique par PCR dans la salive et/ ou sur les urines du nouveau-né et la réalisation d'analyses complémentaires sur des prélèvements antérieurs sur les tubes conservés par les laboratoires permettraient de donner les éléments pour une éventuelle datation si l'examen viral est positif à la naissance. (Grade A)

2.1.2.2. Faut-il faire des diagnostics virologiques en dehors d'un contexte viral patent ou évocateur ?

Les étiologies potentiellement responsables de surdités brusques sont multiples ; cependant, dans plus des deux tiers des cas, aucune cause n'est retrouvée. Devant une surdité brusque, le contexte, l'histoire clinique, ou l'examen clinique orientent fortement ou bien peuvent orienter vers une étiologie virale ; il est alors licite de réaliser une enquête sérologique ou des prélèvements pour une confirmation de nature biologique. Bien que les infections virales constituent la première cause identifiable en termes de fréquence, elles ne semblent représenter en moyenne que 12,8 % des cas de surdité brusque d'après une méta-analyse de 2010 [195] (niveau de preuve 2). Dans la littérature, aucune étude spécifique évaluant l'impact pronostique de la sérologie virale sur l'issue des surdités brusques n'a pu être retrouvée. Une des motivations justifiant la réalisation de sérologies virales dans le contexte d'une surdité brusque pourrait être une éventuelle modification de la prise en charge thérapeutique du patient. Cette éventualité implique la mise en place d'un traitement spécifique en fonction des résultats sérologiques. Cependant, comme cela sera décrit dans le paragraphe suivant, aucun traitement antiviral n'a pour l'instant fait la preuve de son efficacité [196, 197] (niveau de preuve 1 ; niveau de preuve 2). Par ailleurs, la physiopathologie des atteintes virales en cas de surdité brusque reste incertaine. Les causes évoquées sont une invasion directe, une réactivation virale ou encore une réaction auto-immune [198] (niveau de preuve 2). Ces éléments ne sont pas en faveur de la réalisation de sérologies virales dans la prise en charge des surdités brusques.

Une exception pourrait être le VIH dont le diagnostic et le traitement précoces permettent de lutter contre la transmission de la maladie et de diminuer significativement le risque de complications en lien avec le sida [199] (niveau de preuve 2). De plus, les patients atteints de VIH et âgés de 18 à 35 ans présentent un risque multiplié par 2,1 de développer une surdité brusque par rapport à la

population générale [200] (niveau de preuve 2). Cependant, dans cette étude, la surdité n'était pas le symptôme révélateur du VIH ; il s'agissait d'une population pour laquelle le VIH avait déjà été diagnostiqué. Il semble en effet que la surdité brusque soit rarement isolée en cas de primo-infection au VIH. Les sérologies virales pourraient également être réalisées à visée épidémiologique en cas de surdités brusques. Cet argument pourrait justifier la mise en place d'études épidémiologiques plutôt que la réalisation systématique de sérologies virales en pratique clinique.

Recommandation 5

Il n'est pas recommandé d'effectuer des sérologies virales systématiques en cas de surdité unilatérale brusque isolée de l'adulte en dehors de la sérologie VIH. (Grade B)

2.1.2.3. Faut-il entreprendre un traitement antiviral en cas de surdité brutale en dehors d'un contexte viral patent ou évocateur ?

Des publications existantes sur le rôle des antiviraux face à un patient présentant une surdité brusque sans orientation étiologique, seulement quatre nous semblent devoir être retenues.

La comparaison de deux protocoles par une étude prospective multicentrique randomisée en double aveugle et contrôlée a concerné un groupe recevant de la prednisolone (1 mg/kg J1 avec décrément régulier journalier sur 7 jours jusqu'à arrêt) associée à de l'aciclovir IV (10 mg/kg 3 fois par jour pendant 7 jours) et un groupe recevant la prednisolone selon les mêmes modalités associées à un placebo. Les groupes étaient homogènes vis-à-vis du genre, de l'âge, de l'existence d'une infection respiratoire dans le mois qui a précédé la surdité brutale, des antécédents d'herpès labial ou d'infection par le VZV, et vis-à-vis du délai de prise en charge. Des sérologies et prélèvements ont été réalisés pour HSV, VZV, CMV, EBV, rougeole, oreillons, Chlamydiae, rubéole et Mycoplasma pneumoniae. Les critères de jugements étaient, lors des semaines 1, 3, 6 et 12, le recueil des sensations subjectives sur l'audition, l'acouphène, les vertiges, la sensation de pression dans l'oreille, l'audiométrie tonale liminaire, l'audiométrie vocale et l' lectronystagmographie. En ce qui concerne les données subjectives, aucune différence entre les deux groupes pour la sensation de perte auditive, l'acouphène, la sensation de pression dans l'oreille n'a été observée. Vis-à-vis de l'audiométrie tonale liminaire, il y avait plus de patients atteints de surdité profonde dans le groupe 1 que dans le groupe 2, ce qui donne une fausse impression de meilleure amélioration dans le groupe aciclovir ; ce qui n'est pas retrouvé dans l'analyse covari e, en particulier lorsque la précocité de la prise en charge est analys e. Pour l'audiométrie vocale, aucune différence significative n'a été observée [197] (niveau de preuve 2).

Une étude prospective, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo enrôlant 105 patients, avec un respect du calcul au préalable de l'effectif nécessaire, a comparé un groupe recevant de la prednisolone (80 mg de J1   J4, 60 mg J5 et J6, 40 mg de J7   J9, 20 mg de J10   J12) et un placebo de J1   J10,   un groupe recevant de la prednisolone (même protocole) associée à du valaciclovir (1 g 3 fois par jour de J1   J10). Le critère de jugement principal était l'audiométrie tonale liminaire à l'admission et   2 et   6 semaines. Les critères secondaires étaient l'audiométrie vocale, le pourcentage de patients avec récupération audiométrique défini par rapport à l'audition de l'oreille

controlatérale, deux questionnaires d'évaluation subjective de l'audition (le Hearing Screening Inventory [HSI] et le Short Form-12 [SF-12]), et la perception subjective des acouphènes et des vertiges éventuellement associés. Aucune différence significative n'a été trouvée entre les deux groupes pour les seuils audiométriques, ni pour les pourcentages d'oreilles ayant récupéré de 10 %, de 20 % ou de 50 % par rapport à l'oreille opposée non atteinte. Aucune différence significative n'a été observée vis-à-vis des seuils en audiométrie vocale. L'évaluation par questionnaires de l'évolution des acouphènes et des troubles de l'équilibre n'a pas montré de différence significative. Une simple tendance au questionnaire HSI a été en faveur du groupe valaciclovir sans atteindre un niveau significatif ; et aucune différence n'a été notée par le questionnaire SF-12 [196] (niveau de preuve 1).

Une étude monocentrique prospective randomisée sur 66 patients a comparé deux groupes : groupe A, repos au lit, acyclovir 15 mg/jour/7 jours et hydrocortisone 100 mg/ jour/7 jours suivis de 7 jours de prednisolone per os ; et groupe H avec le même traitement sans aciclovir. Aucune différence entre les deux groupes n'a été notée sur les critères suivant : âge, sexe, précocité du traitement, présence éventuelle d'acouphènes ou de vertiges, ni sur les critères audiométriques à l'admission en audiométrie tonale ou vocale. L'évaluation s'est faite à 1, 3 et 12 mois après traitement, par audiométrie tonale et vocale. Une différence au profit du groupe H a été notée pour la fréquence 2 kHz entre le 1er et le 4e jour, et au profit du groupe A à 0,5 kHz sur cette même période. L'effectif est réduit, il n'y a pas de description des critères d'exclusion pouvant conduire à inclure des patients non «idiopathiques», ni de placebo dans le groupe H [201] (niveau de preuve 4).

Une étude multicentrique, prospective randomisée, contrôlée contre placebo, en double aveugle a comparé un groupe de patients recevant un placebo associé à de la prednisolone (1 mg/kg/j/7 jours puis décroissance régulière jusqu'à arrêt à J14, plus placebo) à un groupe de patients recevant de l'aciclovir (10 mg/kg/j en IV trois fois par jour pendant 7 jours) avec le même protocole de prednisolone. Le groupe aciclovir avait un niveau d'audition moyen meilleur que celui du groupe placebo. Les autres critères à la prise en charge étaient identiques : âge, sexe, niveau de l'oreille controlatérale, notion de possible infection virale dans les mois qui précèdent, ou d'herpès labial dans les antécédents. Des analyses de laboratoire ont été réalisées pour éliminer une atteinte immunitaire, inflammatoire ou infectieuse (incluant l'HSV, le VZV, le CMV, l'EBV, les oreillons, la rougeole, les virus Influenza et parainfluenza, la rubéole, les Chlamydiae). L'évaluation s'est faite par audiométrie tonale (extended Fletcher index [EFI], c'est-à-dire la moyenne des seuils à 0,5, 1,2 et 4 kHz) et par audiométrie vocale au 7e jour, puis à 3, 6 et 12 mois. L'évaluation portait sur des critères subjectifs vis-à-vis de l'audition, de la sensation de pression dans l'oreille, des acouphènes et des vertiges ; il n'y avait aucune différence entre les deux groupes vis-à-vis de ces critères. Bien que le groupe placebo montre une apparente meilleure récupération tonale à 12 mois, l'analyse statistique ne montre pas de différence significative par rapport au groupe aciclovir. L'aciclovir en addition à la prednisolone n'améliore pas significativement les scores d'audiométrie vocale à 12 mois par rapport à la prednisolone seule. Les points faibles de cette étude sont que l'effectif est sans doute plus faible que l'effectif théorique nécessaire, et les deux groupes ne sont pas comparables sur le niveau auditif initial [202] (niveau de preuve 4).

Recommandation 6

Il n'est pas recommandé d'adjoindre un traitement antiviral, que ce soit l'aciclovir ou le valaciclovir, à la prednisolone ou à l'hydrocortisone, en cas de surdité brusque idiopathique. (Grade A)

2.1.3. Conclusion

Tout l'enjeu des surdités d'origine infectieuse repose sur la connaissance des différents agents microbiologiques susceptibles de détériorer les fonctions audiovestibulaires lors d'atteintes congénitales et acquises.

Même si certaines surdités congénitales ou acquises peuvent évoluer favorablement grâce à un traitement étiologique spécifique, le point crucial de la prise en charge repose sur la prévention : un dépistage précoce avec suivi auditif régulier en cas de contamination, et une généralisation de la vaccination pour lutter contre la morbidité induite par de nombreux agents pathogènes (virus de la rubéole, des oreillons, de la rougeole).

2.2. Déficit vestibulaire aigu : la névrite vestibulaire

La névrite vestibulaire (NV) est la deuxième cause la plus fréquente de vertige après le vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB). Spectaculaire à sa phase aiguë, elle est caractérisée par un grand vertige rotatoire aigu strictement isolé, sans atteinte auditive ni neurologique associée. Elle correspond à un déficit vestibulaire périphérique brutal unilatéral et se caractérise donc par un syndrome vestibulaire harmonieux aigu isolé. Elle représente l'équivalent, pour le système vestibulaire, de la surdité brusque pour le système auditif.

2.2.1. Épidémiologie

L'incidence de la NV est comprise entre 3,5 et 15,5 pour 100 000 habitants [203, 204]. Elle survient chez 3,2 à 9 % des patients consultant pour vertiges et troubles de l'équilibre. L'âge habituel de survenue est situé aux alentours de 30 à 60 ans avec un pic entre 40 et 50 ans. Aucune différence liée au genre, ni à la répartition géographique n'a été rapportée dans la littérature [203].

2.2.2. Physiopathogénie

La survenue du syndrome vestibulaire aigu et isolé sans atteinte cochléaire, ni autre atteinte neurologique, qui caractérise la NV, suggère une atteinte limitée au nerf vestibulaire. Bien qu'il soit commode pour l'appréhension de cette pathologie de penser que la NV correspond à une mononeuropathie, ce résultat n'a pas été confirmé. L'étiopathogénie de la NV reste non élucidée, différentes hypothèses continuant de s'affronter actuellement

2.2.2.1. Hypothèse infectieuse

L'hypothèse virale est actuellement la plus communément admise. La NV présente en effet un caractère épidémique bien identifié dans la littérature [203]. De plus, l'association avec une pathologie infectieuse, survenant au préalable de la NV ou concomitamment, est retrouvée dans 43 à 46 % des cas et consiste généralement en un épisode infectieux avec mise en évidence sur des examens sérologiques, d'une atteinte à virus Influenza A ou B, adénovirus, CMV, EBV, virus de la rubéole,

virus para-influenza ou HSV, sans présence virale dans le sang, le LCR ou les voies respiratoires des patients atteints [205]. Par ailleurs, un modèle animal de NV a été développé chez la souris par inoculation d'HSV-1. Cependant, une symptomatologie vestibulaire peut également être induite chez l'animal par l'inoculation intralabyrinthique d'autres souches virales, avec mise en évidence dans ces modèles de présence d'antigènes viraux dans le labyrinthe membraneux vestibulaire et dans le ganglion de Scarpa [205]. Chez l'homme, les arguments en faveur d'une origine virale sont plus discutables. Sur le plan histopathologique, certaines études sur pièce anatomique ont mis en évidence une atrophie du nerf vestibulaire et de l'épithélium sensoriel vestibulaire chez des patients ayant présenté une NV, comparable à l'atteinte histopathologique virale connue comme celle à HSV. Par ailleurs, de l'ADN et de l'ARN messager d'HSV-1 ont été mis en évidence respectivement par PCR et RT-qPCR dans 18 à 70 % des ganglions vestibulaires, ainsi que dans le ganglion facial dans deux tiers des cas, ce qui suggère la possibilité d'une infection latente à HSV-1 du ganglion vestibulaire, et certaines similarités dans la physiopathogénie de la NV et de la paralysie faciale à frigore [206–208]. Himmelein et al. [207] ne rapportent la présence d'ARN messager viral que dans les neurones du nerf vestibulaire supérieur (NVS). En association avec des différences macro et micro-anatomiques entre le NVS et le nerf vestibulaire inférieur (NVI), comme avec le caractère plus long et plus étroit du NVS le rendant plus sensible aux phénomènes inflammatoires, la présence fréquente de deux canaux osseux assurant le passage du NVI, l'existence de microanastomoses plus fréquentes entre le nerf facial et le NVS permettant une atteinte virale rétrograde depuis la cavité buccale par le ganglion trigéminal, puis le ganglion genculé via la corde du tympan, cela pourrait expliquer l'atteinte préférentielle du NVS en cas de NV. La réactivation, par survenue de facteurs intercurrents (restant à déterminer), d'un virus présent à l'état latent dans les cellules ganglionnaires pourrait être à l'origine de phénomènes inflammatoires et œdémateux responsables secondairement de dommages au niveau des protoneurones vestibulaires [207]. Enfin, 2 cas de NV ont été rapportés dans la littérature récente chez des patients présentant un Covid-19 en rapport avec une atteinte à coronavirus SARS-CoV-2 [208, 209].

2.2.2.2. Hypothèse vasculaire

Certains marqueurs de l'inflammation, comme l'activation des cellules mononucléées du sang périphérique, l'augmentation de l'expression de la cyclo-oxygénase 2 dans les lymphocytes B, ou encore l'augmentation de l'expression du récepteur CD40 dans les monocytes et les macrophages, ont été mis en évidence chez les patients présentant une NV [205]. Ces études suggèrent l'existence d'une réaction systémique, ne se limitant pas au système vestibulaire, avec une atteinte vasculaire thrombotique évoquant celle décrite dans la surdité brusque. En effet, certains de ces marqueurs, responsables de microthromboses vasculaires par agrégation plaquettaire, pourraient entraîner une hypoperfusion vestibulaire expliquant l'atteinte fonctionnelle. Aucune étude histopathologique ne vient étayer cette hypothèse.

2.2.2.3. Hypothèse immunologique

L'intervalle de latence entre le début de l'épisode infectieux et le début de la NV, ainsi que l'absence de mise en évidence de virus dans le sang ou les voies respiratoires pourraient suggérer que la NV correspond davantage à une complication d'ordre immunitaire de l'infection virale qu'à l'atteinte virale elle-

même. De plus, certains auteurs ont mis en évidence une dérégulation lymphocytaire avec une augmentation du ratio CD4/CD8, un ratio pathologique ayant été retrouvé chez 48 % de patients présentant une NV, mais également chez des patients présentant d'autres atteintes labyrinthiques (surdité brusque, maladie de Menière) ou une paralysie faciale a frigore. Cette anomalie du ratio CD4/ CD8, fortement évocatrice d'une pathologie auto-immune, présente d'ailleurs de fortes similarités avec les anomalies observées en cas de sclérose en plaques [205].

2.2.3. Présentation clinique à la phase aiguë

Le tableau clinique à la phase aiguë est celui d'un déficit vestibulaire périphérique aigu unilatéral et isolé, caractérisé par un grand vertige, le plus souvent sévère et incapacitant, rendant la station debout difficile, voire impossible, et motivant une consultation en urgence. Son début est dans la grande majorité des cas brutal, un début progressif pouvant être rencontré. Ce syndrome perceptif est généralement décrit comme rotatoire, accentué par les mouvements de la tête, le patient adoptant spontanément une posture allongée, prostrée, yeux fermés. Il s'associe dans la très grande majorité des cas des nausées (94 % des cas), voire des vomissements (54 % des cas) [210], mais également d'autres manifestations neurovégétatives comme une hypersudation ou de la diarrhée, pouvant égarer le diagnostic vers une atteinte digestive. Le syndrome est en revanche strictement isolé et ne s'accompagne d'aucune symptomatologie cochléaire (hypoacousie, acouphènes), ni neurologique. Cette crise vertigineuse s'amende progressivement en quelques heures à quelques jours. L'examen clinique réalisé lors de la crise constate un syndrome vestibulaire typiquement périphérique, harmonieux et isolé avec :

- un syndrome oculomoteur, caractérisé par un nystagmus horizonto-rotatoire unidirectionnel contralatéral à la lésion.   la phase aiguë, ce nystagmus peut être observé sous vid onystagmoscopie (VNS) ou à l'examen direct (bien qu'atténué par la fixation visuelle). Il est initialement observable dans toutes les positions du regard (degré 3). Le Head Impulse Test (HIT) est anormal, avec présence d'une saccade de refixation lors de la rotation de la tête du côté de la lésion, généralement dans les plans des canaux semi-circulaires (CSC) antérieur et latéral. Sa réalisation lors de la phase aiguë peut être gênée par la présence du nystagmus spontané, mais reste un élément diagnostique important dans le diagnostic différentiel d'une atteinte vestibulaire centrale (voir ci-après) ;
- syndrome postural, caractérisé par des déviations segmentaires et axiales reproductibles avec tendance à la chute du côté de la lésion.

Le reste de l'examen ORL (otoscopie, évaluation audiométrique) est strictement normal, tout comme l'examen neurologique.

2.2.4.  valuations instrumentales

Les nouvelles explorations de la fonction otolithique (oVEMP explorant préférentiellement l'utricule, et cVEMP explorant préférentiellement le saccule) et canalaire (video head impulse test [VHIT]) permettent actuellement de distinguer différents types de NV et d'affiner le diagnostic topographique de l'atteinte [211]. La NV supérieure, concernant préférentiellement le NVS, est la plus fréquente (55-100 %), suivie de la NV totale (15-30 %), puis de la NV inférieure (3,7-15 %) [207].

2.2.4.1. Névrite vestibulaire supérieure

Le contingent vestibulaire supérieur innervant le CSC antérieur, le CSC latéral, l'utricule et le saccule supérieur, la NV supérieure est caractérisée, au HIT, par une saccade de refixation lors de la rotation de la tête du côté de la lésion dans les plans des CSC antérieur et latéral. Cet abaissement du gain du réflexe vestibulo-oculaire (RVO) peut être quantifié grâce au VHIT qui objective un gain du RVO conservé sur le CSC postérieur. Les épreuves caloriques de la vidéonystagmographie (VNG) montrent une hypovalence sévère du côté atteint. Les oVEMP apparaissent perturbés tandis que les cVEMP sont conservés. Enfin, une déviation de la verticale visuelle subjective (VVS) et une cyclotorsion (OTR) peuvent être observées vers le côté de la lésion [212].

2.2.4.2. Névrite vestibulaire inférieure

Le contingent vestibulaire inférieur innerve le CSC postérieur et le saccule postéro-inférieur. Beaucoup plus rare, cette forme clinique est de diagnostic plus difficile, le tableau clinique étant très atypique et pouvant faire évoquer une atteinte centrale [207, 213]. Un nystagmus torsionnel et inférieur peut être observé. Le gain du RVO, au VHIT, est conservé sur les CSC antérieur et latéral, alors qu'il est abaissé sur le CSC postérieur, le HIT apparaissant donc normal dans les plans des CSC antérieur et latéral. Les épreuves caloriques à la VNG sont normales. Les cVEMP apparaissent perturbés, tandis que les oVEMP sont normaux, tout comme la perception de la VVS.

2.2.4.3. Névrite vestibulaire totale

Les différentes anomalies présentes en cas de NV supérieure et inférieure sont ici retrouvées.

2.2.5. Modalités évolutives

2.2.5.1. Récupération spontanée

Le pronostic de la NV est bon, l'évolution spontanément favorable étant de règle, avec mise en place, dans un premier temps, de processus centraux d'adaptation appelés compensation vestibulaire, visant à corriger le déséquilibre tonique vestibulaire induit par l'atteinte unilatérale aiguë, puis dans un deuxième temps d'un processus de récupération plus ou moins complète de la fonction vestibulaire périphérique initialement atteinte [214].

Ainsi, grâce au processus de compensation vestibulaire, le syndrome perceptif vertigineux disparaît généralement en quelques heures à 3 jours, tandis que le syndrome oculomoteur et postural s'amende en 1 à 6 semaines, permettant la reprise des activités socioprofessionnelles et de loisirs. Cette amélioration fonctionnelle concerne d'abord l'équilibre statique et les mouvements lents, puis l'équilibre dynamique, certains patients pouvant rester gênés plusieurs mois par des oscillopsies et une instabilité lors des mouvements rapides de la tête. À long terme (12 mois), 50 à 70 % des patients décrivent une disparition totale de leurs symptômes. En ce qui concerne l'évolution du syndrome oculomoteur, le nystagmus spontané peut disparaître à l'examen direct en 5 à 7 jours [215], d'où l'importance de réaliser un examen à distance de la crise aiguë sous VNS, en l'absence de fixation oculaire. Sa disparition complète nécessite 3 à 4 semaines. Une inversion transitoire du sens du nystagmus lors de la récupération secondaire de la fonction vestibulaire d'une atteinte périphérique préalablement compensée

peut être observée et est appelée phénomène de Bechterew [216]. En ce qui concerne l'évolution des résultats aux épreuves vestibulaires instrumentales, les résultats restent très hétérogènes dans la littérature, une récupération périphérique étant observée dans environ 50 à 70 % des cas, avec un taux de récupération variable (de 40 à 70 %), sans corrélation avec la symptomatologie [217].

2.2.5.2. Récurrence

La récurrence d'une NV semble rare et les taux de récurrence restent discutés dans la littérature [203], allant de 1,9 % à 11 % des cas, survenant de 6 à 39 mois après l'épisode initial et concernant le même côté ou le côté controlatéral selon les auteurs.

2.2.5.3. Complications

2.2.5.3.1. *Vertige positionnel paroxystique bénin (VPPB)*

L'évolution de la NV peut être marquée par la survenue d'un VPPB du CSC postérieur, dans les semaines suivant la NV. Cette association, appelée syndrome de Lindsay-Hemenway, est retrouvée chez 10 à 15 % des patients selon les auteurs et témoigne de la préservation de la branche inférieure du nerf vestibulaire [213]. Il est donc important de prévenir les patients de cette complication possible, le VPPB étant, tout comme sa forme isolée, accessible à des manœuvres libératoires permettant une amélioration fonctionnelle des patients concernés.

2.2.5.3.2. *Instabilité résiduelle*

Environ 30 à 50 % des patients ayant présenté une NV allèguent à long terme une persistance des troubles de l'équilibre, avec une instabilité résiduelle pouvant grever la qualité de vie sur le plan personnel et socioprofessionnel [214], sans corrélation avec l'évolution des résultats aux épreuves vestibulaires instrumentales. Certains facteurs prédictifs de ce passage à la chronicité ont pu être identifiés, comme la dépendance visuelle [218] ou des traits anxieux de personnalité, l'identification rapide de ces facteurs permettant une adaptation précoce de la prise en charge, avec un accompagnement psychologique spécifique et une rééducation permettant la mise en place de stratégies de repondération sensorielle visant à diminuer la dépendance visuelle [215–217].

2.2.6. *Diagnostic différentiel*

Il n'existe pas de signe pathognomonique à l'examen clinique ou instrumental pour le diagnostic d'une NV. Ce diagnostic reste donc un diagnostic d'élimination, reposant sur un faisceau d'arguments clinique et instrumental dont la mise en évidence d'un syndrome vestibulaire périphérique aigu harmonieux, strictement isolé et d'une dysfonction canalaire horizontale au HIT ainsi qu'aux épreuves caloriques de la VNG.

2.2.6.1. *Atteintes vestibulaires centrales*

Le premier diagnostic différentiel à éliminer est une atteinte neurologique centrale, pouvant constituer une urgence vitale, telle que les accidents vasculaires, en particulier ischémiques, de la fosse postérieure. En effet, une atteinte ischémique limitée, dans le territoire terminal bulboprotubérantielle de l'artère cérébelleuse antéro-inférieure (AICA), peut parfaitement mimer une NV, tout comme une

atteinte dans le territoire latérobulbaire de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure (PICA, plus fréquente, et dont la présentation complète constitue un syndrome de Wallenberg). L'examen clinique otoneurologique au lit du malade prend ici toute sa valeur, tout signe neurologique de focalisation devant faire évoquer une origine centrale. Une attention particulière doit être portée au HINTS Test (Head Impulse-Nystagmus-Test of Skew) [219], considéré comme positif si un HIT normal dans le plan DU canal horizontal, un signe d'Hertwig-Magendie (skew deviation, consistant en une déviation oculaire verticale non paralytique entraînant une diplopie verticale) ou un gaze-nystagmus est retrouvé. La sensibilité de ce test en faveur d'une atteinte centrale est de 95,5 %, alors même qu'une IRM de la fosse postérieure peut s'avérer négative dans 50 % des cas quand elle est réalisée dans les deux premiers jours suivant l'apparition du grand vertige [219]. L'examen clinique semble donc primer sur l'imagerie pour éliminer une atteinte vasculaire centrale, en particulier dans les 48 premières heures pendant lesquelles le praticien ne doit pas se contenter d'une seule évaluation clinique initiale, mais doit savoir répéter son examen clinique, tout comme l'IRM doit être refaite au moindre doute clinique, et ce malgré une normalité initiale. Cela est d'autant plus important qu'il s'agit d'un sujet âgé de plus de 50 ans, avec des facteurs de risques cardiovasculaires [219]. Les autres atteintes vestibulaires centrales pouvant mimer une NV sont la sclérose en plaques et la crise de migraine vestibulaire. Les antécédents du patient, l'évolution de la symptomatologie, les signes cliniques d'accompagnement ainsi que l'IRM permettent de distinguer les différentes entités pathologiques.

2.2.6.2. Atteintes vestibulaires périphériques

Plus rarement, le diagnostic différentiel de la NV doit faire évoquer une autre pathologie vestibulaire périphérique comme une crise inaugurale de maladie de Ménière sans atteinte auditive, ou un accident évolutif en cas de schwannome vestibulaire. Ici aussi, l'évolution de la symptomatologie, les signes cliniques d'accompagnement ainsi que l'IRM permettent de redresser le diagnostic.

2.2.7. *Prise en charge thérapeutique*

2.2.7.1. Traitement symptomatique

Durant les deux ou trois premiers jours, un antivertigineux comme l'acétylleucine peut être administré, en fonction de l'intensité du syndrome perceptif, soit per os (3 à 4 comprimés par jour, en 2 prises), soit par voie intraveineuse lente en cas de vomissements (2 ampoules par jour). Des anti-émétiques (métoclopramide) peuvent être adjoints en fonction de l'importance des manifestations neurovégétatives. Ce traitement symptomatique est à suspendre dès que possible en raison de son effet vestibulo-suppresseur risquant de retarder la compensation centrale.

2.2.7.2. Traitement étiologique

En raison de l'implication de phénomènes inflammatoires dans la physiopathogénie de la NV, certains auteurs ont proposé une corticothérapie orale dans le traitement étiologique de la NV. Cependant, bien qu'un effet de ce traitement soit observé sur la récupération de la réflectivité canalaire à la VNG, celui-ci ne semble pas faire la preuve de son efficacité clinique sur l'amélioration de la symptomatologie vertigineuse à court, moyen et long terme [220, 221] (niveau de preuve 1). Par

ailleurs, les traitements antiviraux de type aciclovir n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans la prise en charge de la NV [222] (niveau de preuve 1).

Recommandation 7

Il n'est pas recommandé, en cas de névrite vestibulaire, d'avoir recours à un traitement systémique par corticoïdes ou antiviraux. (Grade A)

2.2.7.3. Prise en charge rééducative

L'efficacité de la rééducation vestibulaire (RV) sur l'amélioration de la symptomatologie vertigineuse, de la vision lors des mouvements de la tête, de la qualité de vie et sur le retour aux activités de la vie quotidienne est maintenant bien admise dans la littérature [223, 224]. Elle est à débiter dès que possible, en particulier chez les sujets âgés, la compensation vestibulaire étant plus longue à se mettre en place, avec un risque de chute plus élevé, ce d'autant plus qu'ils présentent des comorbidités. La RV a pour objectifs de symétriser la réponse vestibulaire et d'améliorer l'utilisation des entrées sensorielles intervenant dans l'équilibre (visuelles, vestibulaires, somesthésiques) en perturbant l'une d'elles pour inciter le patient à contrôler son équilibre avec les deux autres. La RV ne résume pas à elle seule la rééducation de l'équilibre et doit s'accompagner d'une prise en charge globale de l'équilibre avec un travail analytique, d'intérêt majeur en cas de complication (le déconditionnement étant très fréquent en cas de troubles de l'équilibre chronique, a fortiori chez le sujet âgé), et une prise en charge psychologique avec réassurance, indissociable de la prise en charge rééducative, car elle permet de diminuer la charge affective et l'anxiété toujours présentes en cas de pathologie vestibulaire aiguë [225, 226] et d'optimiser ainsi la compensation de l'équilibre. La RV est précédée d'un bilan initial réalisé par un médecin rééducateur ou un kinésithérapeute qui évalue les préférences sensorielles du patient (visuelle, proprioceptive, vestibulaire), et détermine ses stratégies personnelles d'équilibration et son schéma d'organisation sensorielle. Le bilan révèle de plus des morbidités éventuelles (ostéoarticulaires, neurologiques, cardiovasculaires, etc.) pouvant interférer avec certains exercices de rééducation. Enfin, ce bilan évalue les conséquences sur le plan psychoaffectif et sur la qualité de vie de la symptomatologie vertigineuse, parfois lourdes sur le plan émotionnel (crise d'angoisse, peur de conduire, etc.) et social (arrêt de travail, perte d'autonomie, etc.), et qui doivent donc être prises en compte dans la rééducation. Ce bilan initial permet donc de personnaliser le programme de RV en termes de fréquence et de contenu (type et intensité des exercices), en prenant en compte le profil sensoriel, moteur et cognitif des patients, les protocoles de rééducation stéréotypés étant à éviter. La fréquence des séances de rééducation est de 1 à 2 fois par semaine, chaque séance durant entre 30 et 45 minutes. Il est important que le rééducateur reste aux côtés du patient pendant les exercices afin de l'encourager, le rassurer et d'éviter les chutes, réduisant ainsi l'anxiété et le stress. Les exercices sont réalisés avec des difficultés différentes et croissantes afin de faciliter la réorganisation et le recrutement de capacités du contrôle de l'équilibre, sans mise en échec. Au terme de la séance, un résumé de son déroulé est utile et permet de faire le point sur les progrès réalisés et les difficultés persistantes. Le rééducateur doit favoriser le travail rééducatif en situations écologiques (source de gêne dans les activités quotidiennes), pour faciliter le transfert du travail rééducatif. Il doit inciter le patient à dynamiser son équilibre au quotidien au

travers d'exercices d'auto-rééducation enseignés pendant les séances, afin de compléter les acquis et de hâter le processus de compensation.

2.2.7.4. Prises en charge adjuvantes

Il a été mis en évidence dans la littérature qu'un déficit vestibulaire pouvait être responsable d'une détérioration de la convergence oculaire [227] et qu'une anomalie de la vergence oculaire pouvait, à son tour, en l'absence de prise en charge spécifique, entraîner des troubles de l'équilibre et une instabilité, conduisant ainsi à une persistance de la symptomatologie vestibulaire, malgré la compensation vestibulaire [228]. Il est donc nécessaire d'envisager un bilan et une rééducation des troubles de la fusion et de la vergence oculaire, après NV, sous peine d'une efficacité partielle de la rééducation de l'équilibre.

2.3. Viroses et paralysie faciale

La paralysie faciale périphérique (PFP) est une pathologie fréquente dont les étiologies sont multiples. L'origine virale concernerait 45 à 70 % des cas de PFP d'après les études prospectives de Peitersen et al. [229] (niveau de preuve 4) et rétrospectives de Hohman et Hadlock [230] (niveau de preuve 4) portant respectivement sur 2570 et 1989 patients. De nombreux virus ont été évoqués comme générateurs de ces PFP (Figure 3), mais leur rôle pathogène reste controversé. La mise en évidence biologique d'un virus n'est obtenue que dans 5 à 7 % des PFP. Les virus les plus fréquents sont les herpèsvirus humains (human herpèsvirus [HHV]) qui appartiennent à la famille des Herpesviridae et dont les plus connus sont les virus herpès simplex 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2 ; HHV-1 et HHV-2) et le virus de la varicelle et du zona (VZV ; HHV-3). Ces herpèsvirus ne doivent cependant pas occulter les autres viroses.

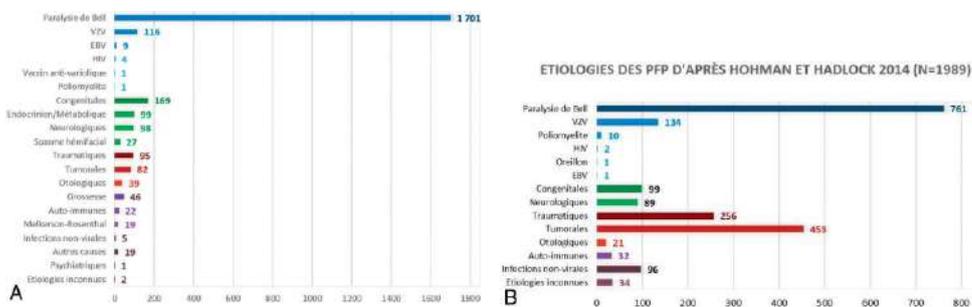


Figure 3 - Étiologies des paralysies faciales périphériques selon Peitersen et al. 2011 (N = 2570) (A) et Hohman et Hadlock 2014 (N = 1989) (B).

2.3.1. Tableau clinique et contexte

Certains signes cliniques associés à la PFP peuvent être évocateurs d'une origine virale. En leur absence, le diagnostic de paralysie de Bell (PFP dont l'ensemble du bilan clinique et biologique reste négatif) est retenu.

2.3.1.1. Tableaux cliniques évocateurs de cause virale chez l'adulte

2.3.1.1.1. Syndrome de Ramsay-Hunt ou herpes zoster oticus

Il s'agit d'une paralysie faciale liée à l'infection par le VZV (HHV-3). Son diagnostic est clinique et repose sur l'association entre une PFP et une éruption vésiculeuse de la zone de Ramsay-Hunt au niveau de la conque du pavillon homolatéral (Figure 4). Cette zone de Ramsay-Hunt correspond au territoire sensitif du nerf facial via

le nerf auriculotemporal, territoire couvrant la conque et la face postérieure du méat auditif externe.

2.3.1.1.2. Éruption herpétique

La survenue d'une éruption buccale vésiculeuse étendue à la muqueuse jugale, gingivale et linguale (gingivostomatite herpétique) ou la survenue d'un classique bouton de fièvre fera suspecter une cause herpétique (HSV-1). Ces associations restent rares, la PFP survenant souvent à distance de l'éruption [231, 232] (accord professionnel).

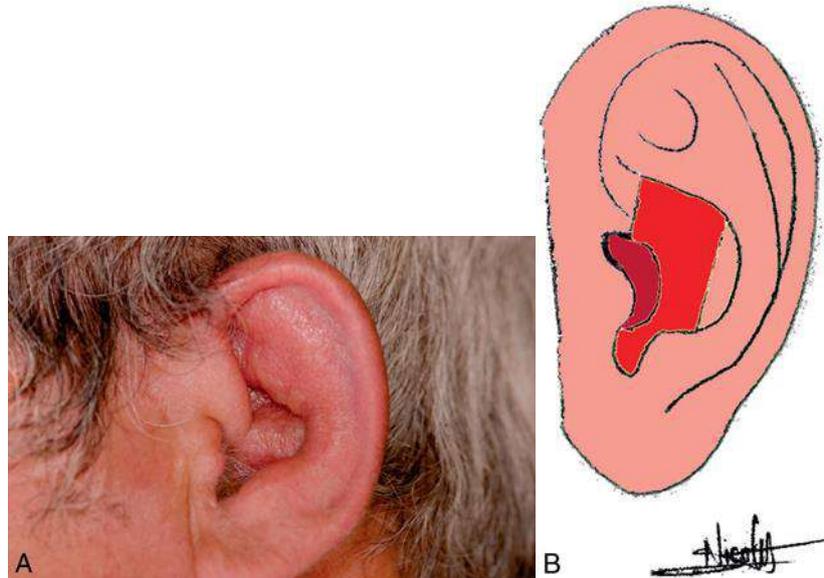


Figure 4

- A. Exemple d'éruption de la conque en regard de la branche inférieure de la fossette naviculaire.
- B. Localisation classique de la zone de Ramsay-Hunt en rouge comportant la conque et la partie postérieure du conduit auditif externe.

2.3.1.2. Virologie de la paralysie idiopathique de Bell

Depuis la première description par Bell en 1830, la paralysie idiopathique de Bell (anciennement paralysie faciale a frigore) est décrite comme la forme la plus fréquente de paralysie faciale aiguë. Elle représenterait 38 à 66 % des PFP [229, 230] (niveau de preuve 4). Elle se définit comme une PFP dont l'ensemble du bilan clinique et biologique reste négatif. Bien qu'elle soit étiquetée idiopathique, c'est un diagnostic d'élimination pour lequel l'origine virale est la plus communément admise. Les prodromes viraux sont présents dans deux tiers des cas [233] (niveau de preuve 4).

2.3.1.2.1. Virus classiquement évoqués dans la PFP de Bell

Le virus responsable de PFP idiopathiques le plus consensuel est l'HSV-1. L'hypothèse de McCormick en 1972 est la plus communément admise et consisterait en une réactivation du HSV au niveau du ganglion géniculé, à distance de la primo-infection [234] (accord professionnel). D'autres virus ont pu être impliqués, en particulier le VZV.

Cette origine virale continue cependant de faire débat à ce jour [235] (accord professionnel). Aucune étude n'a pu mettre en relation l'existence d'une PFP idiopathique chez l'humain avec une multiplication virale au sein du ganglion géniculé, bien qu'il soit possible de mettre en évidence le virus dans ce ganglion

post-mortem en l'absence de PFP [236] (niveau de preuve 3). Les seuls arguments *in vivo* restent indirects (sérologies, prélèvements salivaires) ou se limitent aux modèles animaux [235] (accord professionnel). La réactivation virale serait ainsi mise en évidence dans seulement un tiers des cas de PFP idiopathiques [237] (niveau de preuve 3). L'analyse sérologique montre la présence d'IgG (preuve d'infection ancienne) chez plus de 90 % de la population adulte en l'absence d'infection récente, tant pour les HSV que le VZV. La comparaison des sérologies IgG anti-HSV entre groupes de patients et groupe contrôle est en faveur d'un rôle de ce virus, car elle est statistiquement plus souvent positive chez les patients avec PFP idiopathiques (90 %) que chez les contrôles (77 %) [237] (niveau de preuve 3) [238] (niveau de preuve 4). Mais à l'échelle individuelle, en l'absence d'IgM (marqueur de réactivation virale ou d'infection récente), le taux sérique d'IgG reste difficile à analyser, car il est le plus souvent stable.

La recherche virale par PCR sur salive présente des résultats variables selon les études, permettant une détection d'HSV ou de VZV dans 10 à 50 % des cas [237] (niveau de preuve 3) [239] (niveau de preuve 4). Cependant, la détection fortuite du virus dans la salive, sans lien avec les symptômes observés, reste importante, ce qui limite les conclusions sur la pathogénicité réelle du virus retrouvé.

Enfin, la recherche virale des HSV et VZV sur liquide cébrospinal (LCS) a pu être employée. Adour et al. ont étudié le LCS de 9 patients avec PFP unilatérale et 1 patient avec PFP bilatérale [238] (niveau de preuve 4). Seul le patient avec diplégie faciale présentait une synthèse intrathécale d'anticorps anti-HSV, pendant la première semaine. En réalisant des PCR sur LCS de sujets présentant une PFP, Kanerva et al. n'ont retrouvé aucun résultat positif pour le VZV ou l'HSV [240] (niveau de preuve 4). Cependant, cette étude est limitée par la faible population (33 patients, dont seulement 26 cas de PFP de Bell).

En conclusion, s'il est possible de mettre en évidence une infection virale par l'HSV ou le VZV dans environ 35 % des cas en couplant l'ensemble des tests biologiques, le diagnostic précoce lors de la première consultation est obtenu dans moins de 10 % des PFP idiopathiques, résultats insuffisants pour guider le traitement de manière efficace.

2.3.1.2.2. *Autres virus*

Le virus d'Epstein-Barr (EBV, HHV-4, virus de la mononucléose infectieuse) serait en cause dans 0,05 à 0,4 % des cas d'après les cohortes de Peitersen et d'Hohman et Hadlock [229, 230] (niveau de preuve 4). L'EBV a fait l'objet d'autres cas cliniques [241, 242] (accord professionnel), notamment pour des cas de diplégie faciale. D'après la revue de littérature de Terada et al., 34 % des PFP dues à l'EBV seraient bilatérales [242] (accord professionnel).

Le cytomégalovirus (CMV, HHV-5) a pu être décrit en association avec une paralysie faciale [243] (accord professionnel).

Plus récemment, la recherche virale s'est étendue aux Roséolovirus (HHV-6 et HHV-7), responsables chez l'enfant de la roséole infantile ou encore du pityriasis rosea. Cependant, seulement 2 cas associant lésions cutanées typiques et paralysie faciale ont été décrits [244] (accord professionnel). L'un des principaux arguments est issu de la mise en évidence par PCR sur salive d'une charge virale HHV-6, 4 fois plus élevée en cas de paralysie de Bell (2,8 log copies/ml) que chez les sujets contrôles (2,2 log copies/ml) par Turriziani et al. [245] (niveau de preuve 3). Ces résultats ne permettent cependant pas de définir un seuil discriminant des

sujets sains ou pathologiques. Cette même étude n'avait pas retrouvé de différence significative pour les HSV et VZV dans la salive, mais cela est vraisemblablement lié au faible taux de détection de ces deux virus dans la salive en comparaison avec le HHV-6.

L'association entre virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et PFP concernerait 0,1 % environ des cas de PFP [229, 230] (niveau de preuve 4). La notion de rapports sexuels à risque ou de toxicomanie intraveineuse doit donc faire réaliser une sérologie VIH-1/2 avec un contrôle à 3 mois de l'acte à risque de contamination si la première sérologie est négative.

Le profil vaccinal doit être exploré. Hohman et Hadlock ont en effet répertorié 10 cas de PFP poliomyélitiques et 1 cas de PFP ourlienne sur 1989 PFP [230] (niveau de preuve 4). En cas de défaut de vaccination, la sérologie spécifique de ces virus peut être réalisée pour confirmer le diagnostic. Un cas de PFP post-vaccinale antivariolique a été décrit par Peitersen et al. [229] (niveau de preuve 4).

Plusieurs arbovirus, souvent transmis par le moustique *Culex*, ont été évoqués comme source de PFP, mais, sur la base du faible nombre de cas dans la littérature actuelle [246, 247] (accord professionnel), il est difficile de réellement statuer sur le caractère pathogène ou incidentel de ces co-infections. Le virus de l'encéphalite japonaise (JEV), surtout prévalent en Asie du Sud-Est, a été décrit comme source de PFP associée à la survenue d'un syndrome confusionnel évocateur d'encéphalite. Le diagnostic a été fait par PCR sur le LCS [246] (accord professionnel). Nous pouvons aussi citer le virus Usutu, transmis par le moustique *Culex pipiens*, connu comme étant responsable de tableaux neurologiques. Ce virus zoonotique originaire d'Afrique a été mis en évidence par PCR en 2016 sur le LCS d'un patient de Camargue en association avec une PFP [247] (accord professionnel).

Enfin, en ces temps de pandémie, le SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19 a été associé à des PFP sans pouvoir clairement définir son rôle pathogène ou non. Un argument en faveur de son rôle étiologique est l'étude de Brisca et al. qui ont observé une augmentation du nombre de cas pédiatriques de PFP à la période d'expansion du virus (6 cas en 1 mois), en comparaison des années précédentes (0 à 2 cas sur la même période) [248] (niveau de preuve 4). Toutefois, chez ces enfants, le virus n'avait pas pu être mis en évidence. De nombreux cas cliniques associant paralysie faciale et SARS-CoV-2 ont été publiés et environ un tiers des cas semblaient être révélateurs d'un syndrome de Guillain-Barré [249–257] (accord professionnel). Au-delà de la simple PFP, un examen minutieux des autres paires crâniennes est donc indispensable en cas de PFP chez un individu infecté par le SARS-CoV-2 et la ponction lombaire est indiquée au moindre doute.

2.3.1.3. Contextes et terrains particuliers

2.3.1.3.1. Chez l'enfant

La PFP de l'enfant est une pathologie plus rare que chez l'adulte, avec une incidence de 5 à 21/100 000 enfants par an [258, 259] (niveau de preuve 4). Dans une étude prospective (N = 106 PFP de l'enfant), Jenke et al. ont retrouvé, dans environ 20 % des cas, la présence dans le sérum d'IgM contre des adénovirus (n = 11), l'HSV-1 (n = 6), le virus ourlien (n = 4), le VZV (n = 3) [258] (niveau de preuve 4).

Dans les études rétrospectives, l'origine virale authentifiée d'une PFP resterait plus rare : Yilmaz et al. (n = 81) ont retrouvé 1 cas de VZV, Karalok et al. (n = 144), 4 cas d'infection par le VZV, et Psillas et al. (n = 124), 6 origines virales supposées [260–262] (niveau de preuve 4). Ces résultats peuvent s'expliquer par un défaut de systématisation du bilan.

Ce défaut explique aussi le nombre plus important de paralysies idiopathiques dans ces deux dernières études. Si Yilmaz et al., Karalok et al. et Psillas et al, retrouvaient 80 à 88 % de paralysies idiopathiques [260–262] (niveau de preuve 4), Jenke et al. en retrouvaient seulement 30 %. Dans ce dernier cas, le rôle pathogène de l'adénovirus reste à explorer [258] (niveau de preuve 4). Une dernière étude rétrospective de Papan et al. en 2019 portant sur 158 PFP évoque un taux de 51 % d'infection intercurrente associée d'allure virale, mais une cause virale n'était authentifiée que dans 7,6 % des cas [263] (niveau de preuve 4).

Ces disparités posent la question de la réelle incidence virale parmi les PFP de l'enfant et invitent à utiliser des méthodes à haute sensibilité diagnostique. Ainsi, si ces études s'appuient principalement sur des éléments sérologiques, l'étude prospective de 2005 de Furuta et al. (n = 30 enfants) retrouvait des arguments cliniques (syndrome de Ramsay-Hunt) ou biologiques (sérologie avec test de fixation du complément, PCR salivaire) de réactivation du VZV chez 37 % (n = 13/30) de ces enfants [239] (niveau de preuve 4). Ce taux apparaît bien plus élevé que les études précédentes.

Pour conclure, malgré le nombre important d'infections virales infantiles associées à cette catégorie d'âge, l'incidence des paralysies faciales reste moindre et la preuve de l'étiologie virale semble plus difficile à obtenir. Deux stratégies peuvent alors être proposées. La première consiste à ne pas faire de prélèvement, car leurs résultats modifient finalement peu le traitement médical, l'usage de l'antiviral (aciclovir ou valaciclovir) étant systématique pour les PFP de haut grade. Cependant, compte tenu des effets indésirables des traitements antiviraux, une seconde stratégie serait de s'attacher à un diagnostic étiologique précis. Les prélèvements peuvent donc toujours apparaître pertinents chez l'enfant pour justifier ce traitement.

2.3.2. Recommandation : quand demander un diagnostic virologique en cas de paralysie faciale ?

Seules les recommandations françaises de 2019 abordent la question du bilan virologique [264] (accord professionnel). Les recommandations américaines [265] (accord professionnel) considèrent le bilan virologique comme inutile en dehors d'une histoire clinique évocatrice, et les recommandations canadiennes ne l'évoquent pas [266] (accord professionnel).

2.3.2.1. Tableaux cliniques spécifiques

En cas de syndrome de Ramsay-Hunt, l'intérêt du diagnostic d'infection par le VZV est pronostique, car les chances de récupération sont moindres que dans les PFP idiopathiques. Le traitement antiviral (par aciclovir ou valaciclovir) associé à la corticothérapie se justifie pour améliorer la paralysie faciale [267] (niveau de preuve 1) et réduire le risque de névralgie post-zostérienne, de manière similaire aux autres formes de zona [268] (niveau de preuve 1).

Seule la présence d'IgM spécifiques permet d'évoquer une primo-infection ou une réactivation virale, avec une sensibilité de 25 % environ, mais ce dosage n'est plus

à la nomenclature [269] (niveau 3). L'intérêt des IgG est restreint, le taux de positivité des IgG anti-VZV en l'absence de PFP étant de 97 % dans la population générale [237] (niveau de preuve 3).

La confirmation du diagnostic repose sur la recherche de VZV par PCR par écouvillonnage des vésicules du pavillon. La sensibilité de cette PCR est supérieure à 95 % alors que celle de l'isolement viral en culture cellulaire est inférieure à 50 %, ce qui explique qu'elle ne soit plus pratiquée [269–271] (niveau de preuve 3).

La ponction lombaire n'est pas conseillée en raison d'une faible sensibilité, de l'ordre de 35 % des IgG spécifiques du VZV dans le LCS en cas de syndrome de Ramsay-Hunt [272] (niveau de preuve 4).

Recommandation 8

Il est recommandé en cas de syndrome de Ramsay-Hunt :

- de réaliser un prélèvement local et de rechercher l'ADN du VZV par PCR devant des lésions vésiculeuses cutanées de la conque ; (Grade C)
- de pratiquer une sérologie VZV (recherche d'IgG et d'IgM) en cas de doute diagnostique, en particulier en l'absence de vaccination ou d'antécédent ; (Accord professionnel)
- de répéter la sérologie après 7 jours, en cas de sérologie initiale douteuse ou d'absence d'IgM. (Accord professionnel)

Il n'est pas recommandé :

- de réaliser un isolement viral en culture cellulaire pour le diagnostic de lésions dues à VZV ; (Grade C)
- de réaliser une ponction lombaire pour recherche de l'ADN du VZV en dehors de signes faisant suspecter une complication cérébroméningée. (Grade C)

En cas d'éruption vésiculeuse buccale ou génitale, l'HSV-1 et l'HSV-2 doivent être évoqués, bien que certains agents bactériens puissent être incriminés.

Dans la population générale, 66 % des sujets présentent une sérologie IgG positive pour HSV-1 [273] (niveau de preuve 2). Ce taux est de 13,2 % pour HSV-2 [273] (niveau de preuve 2). L'évolution de cette sérologie est une information précieuse. Les recommandations de la Société française de dermatologie-vénérologie de 2002 proposent de réitérer la sérologie après au moins 10 jours pour un diagnostic de primo-infection, mais ne la recommandent pas devant une lésion typique isolée [274] (accord professionnel).

La PCR réalisée sur écouvillonnage de la lésion a une sensibilité et une spécificité supérieures à 95 % [270] (niveau de preuve 3). Cependant, aucune étude solide dans le cadre spécifique des paralysies faciales n'a été réalisée.

En l'absence d'atteinte neurologique, la ponction lombaire n'est pas recommandée.

Recommandation 9

Il est recommandé, en cas d'éruption vésiculeuse buccale, péri-buccale ou génitale :

- de réaliser une recherche d'HSV par PCR à partir d'un écouvillonnage des lésions devant des lésions vésiculeuses ou croûteuses péri-buccales ou génitales, cutanées ou muqueuses ; (Grade C)
- de pratiquer une sérologie HSV-1 et HSV-2 (recherche d'IgG et d'IgM) spécifique de type en cas de doute diagnostique, en particulier en l'absence d'antécédent ; (Accord professionnel)
- de répéter la sérologie au bout de 10 jours en cas de sérologie initiale douteuse. (Accord professionnel)

Il n'est pas recommandé :

- de réaliser un isolement viral en culture cellulaire pour le diagnostic de lésions dues à HSV ; (Grade C)
- de réaliser une ponction lombaire pour une recherche de l'ADN des HSV en dehors de signes faisant suspecter une complication cérébroméningée. (Grade C)

2.3.2.2. Devant une paralysie faciale idiopathique (ou paralysie de Bell)

En cas de paralysie idiopathique de Bell, les recommandations américaines et canadiennes ne recommandent pas de réaliser de bilan virologique [265, 266] (accord professionnel). A contrario, les recommandations françaises de la Société française d'ORL (SFORL) de 2019 laissent le choix du bilan viral selon le contexte [264] (accord professionnel). Si les prélèvements sanguins ou salivaires sont acceptables, le rôle de la ponction lombaire reste à débattre.

La présence d'IgM permet le diagnostic de primo-infection ou de réactivation virale, mais son utilité est limitée en raison d'un faible taux de positivité, proche de 10 % en associant les IgM anti-HSV et anti-VZV [237] (niveau de preuve 3).

Les IgG anti-HSV et anti-VZV sont présentes respectivement chez 66 % et 97 % de la population générale. Suite à la primo-infection, le pic des IgG anti-VZV survient à 7 jours et celui des IgG anti-HSV, à 15 jours. Pour un résultat optimal, il faudrait donc répéter la sérologie VZV 7 jours après la première, et la sérologie, HSV 15 jours après [237] (niveau de preuve 3). Kawaguchi et al. ont étudié les profils à J0 et J15 des IgG et IgM anti-HSV et anti-VZV de 150 patients avec PFP idiopathiques [237] (niveau de preuve 3). Pour la sérologie HSV, aucune modification de la sérologie IgG n'a été observée et seulement 6 patients présentaient des IgM. Pour la sérologie VZV, il a observé 10 cas de doublement du taux des IgG et 8 cas d'IgM positives. Globalement, la sensibilité est donc faible.

Une première alternative aux sérologies est la recherche virale par PCR sur salive, qui permet une détection du virus dans 10 à 50 % des cas. Le taux de faux positifs obtenu en PCR par amplification non spécifique serait situé entre 1 et 8 % des sujets sains d'après Kawaguchi et al. et Turriziani et al. [237, 245] (niveau de preuve 3). Le pic de sensibilité se situe entre 7 et 15 jours après l'installation de la PFP pour l'HSV [237] (niveau de preuve 3), [239] (niveau de preuve 4). La plupart des recommandations proposent la mise en place d'un traitement dans les trois premiers jours de l'installation de la PFP.

La recherche des HSV et VZV sur LCS ne permet pas de diagnostic étiologique positif pour Adour et al. (N = 1 positif/10) et Kanerva et al. (N = 0 positif/33) [238, 240] (niveau de preuve 4).

D'autres agents pathogènes peuvent être recherchés, en particulier le HHV-6, retrouvé ponctuellement par certains auteurs sur le LCS de patients ayant une PFP [238, 263] (niveau de preuve 4). Pour Turriziani et al., la fréquence de détection du HHV-6 au niveau salivaire par PCR est plus élevée chez les patients atteints de PFP idiopathique que chez les sujets sains [245] (niveau de preuve 3).

Ces données doivent être pondérées, car la plupart de ces herpèsvirus sont sources d'infections infantiles fréquentes ; une grande partie de la population présente donc une sérologie, voire un prélèvement salivaire positifs pour ces virus. Pour ce qui est de la PCR sur salive ou sur écouvillon de muqueuse buccale, le taux de positivité en l'absence de pathologie reste élevé pour l'EBV et le HHV-6. Yap et al. ont ainsi retrouvé 77 % de PCR positives pour les herpèsvirus chez des sujets asymptomatiques (N = 70), l'EBV (HHV-4) étant positif dans 61 % des cas, le HHV-6 dans 17 % des cas et l'HSV-1 dans seulement 4,4 % des cas. À l'inverse, la PCR HSV-2 ou VZV n'était jamais positive [275] (niveau de preuve 3).

Recommandation 10

Il n'est pas recommandé :

- d'effectuer des sérologies virales systématiques en cas de PFP aiguë isolée de l'adulte en dehors de la sérologie VIH, qui, si elle est positive, permet un traitement spécifique ;
- de réaliser une ponction lombaire en l'absence de signe clinique neurologique. (Accord professionnel)

2.3.2.3. Cas particuliers

2.3.2.3.1. Retour d'un pays étranger

Chez un patient en provenance d'un pays étranger, selon les zones d'endémie, une recherche d'arbovirus peut être proposée.

Recommandation 11

Il est recommandé en cas de forte suspicion clinique d'arbovirose, et en l'absence d'autre étiologie, de réaliser une ponction lombaire pour recherche de l'ADN/ ARN des arbovirus par PCR. Le virus recherché doit être guidé par l'origine géographique du patient. (Accord professionnel)

2.3.2.3.2. Activités sexuelles à risque

Selon les études, l'infection par le VIH serait responsable de 6 à 20 % des PFP [229, 230] (niveau de preuve 4).

Les recommandations de la Société française de dermatologie (SFD) rappellent en outre qu'une éruption vésiculeuse au niveau génital due à l'HSV-2 doit amener à un bilan complet d'infection sexuellement transmissible. Cela s'applique aussi aux autres infections sexuellement transmissibles [276] (accord professionnel).

Recommandation 12

Il est recommandé en cas de PFP associée à des risques d'infection sexuellement transmissible, à des lésions herpétiques liées à l'HSV-2, ou au moindre doute :

- de réaliser une sérologie de dépistage VIH ; (Accord professionnel)
- de réaliser le dépistage au plus tôt après le rapport à risque de contamination ; (Grade A)
- de réitérer la sérologie de dépistage du VIH 6 semaines après le rapport à risque de contamination, quel que soit le résultat du premier test de dépistage. (Grade A)

2.3.2.3.3. Chez l'enfant

En 2005, Furuta et al. ont étudié 30 enfants atteints de PFP. Ils ont retrouvé 11 cas (37 %) d'infection par le VZV (syndrome de Ramsay-Hunt ou zoster sine herpette) en associant sérologie et PCR salivaire. Ils ont aussi obtenu un diagnostic sérologique pour 2 cas d'infection par HSV, 3 cas d'oreillons et 1 cas d'infection par le CMV parmi les 19 autres patients [239] (niveau de preuve 4).

Papan et al. ont réalisé une PCR multiplex sur des prélèvements de LCS, en recherchant les virus suivants : HSV-1 et HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, entérovirus, virus JC. Sur 137 PFP, ils ont retrouvé 3 VZV, 2 HHV-6 et 1 entérovirus. La PCR sur LCS semble plus sensible pour la recherche de neuroborréliose (24 % des ponctions lombaires). Elle n'est cependant pas recommandée spécifiquement pour la recherche virale [263] (niveau de preuve 4).

Compte tenu de la faible prévalence de ces virus dans les prélèvements, il est difficile d'en systématiser la recherche.

En raison de son rôle pathogène, la recherche du HHV-6 par PCR salivaire peut se discuter [245, 275] (niveau 3).

Recommandation 13

Il est recommandé chez l'enfant présentant une PFP :

- de réaliser des sérologies VZV et CMV à la recherche d'IgM et d'IgG spécifiques ; (Grade C)
- de proposer une PCR salivaire à la recherche de l'ADN du VZV ; (Grade C)
- de réaliser une sérologie oreillons à la recherche d'IgM et d'IgG spécifiques en cas de défaut de vaccination ; (Accord professionnel)
- si une ponction lombaire à la recherche d'une neuroborréliose est envisagée, de rechercher par PCR les ARN/ADN des HSV-1, VZV, HHV-6 et entérovirus dans le LCS. (Grade C)

2.3.2.3.4. Chez l'immunodéprimé

Différents virus ont été décrits dans un contexte d'immunodépression :

- les HSV-1 et HSV-2 [277] (accord professionnel) ;
- le VZV peut être source d'éruption zostérienne généralisée associée à la PFP ou à une encéphalite [278, 279] (accord professionnel) ;
- le CMV [280] (accord professionnel) ;
- l'EBV [280] (accord professionnel).

On évoquera le virus JC, qui a pu être décrit comme source de PFP dans le cadre d'une leuco-encéphalopathie multifocale en contexte de sida [281] (accord professionnel). Dans ce cas, la paralysie est de type nucléaire ou centrale.

Un cas intéressant portait sur une patiente traitée pour un médulloblastome qui a présenté un tableau d'encéphalite avec paralysie faciale. La PCR sur le LCS a retrouvé un VZV. Le reste du bilan a retrouvé un syndrome lymphoprolifératif lié à l'EBV ainsi qu'une réactivation du CMV dans les lymphocytes périphériques [280] (accord professionnel). Ce cas illustre la nécessité d'un bilan complet en contexte d'immunodépression, sans se limiter aux seuls HSV et VZV.

Recommandation 14

Il est recommandé en cas de paralysie faciale en contexte d'immunodépression :

- de réaliser une ponction lombaire pour recherche par PCR de l'ADN des HSV, VZV, CMV, EBV et virus JC ; (Accord professionnel)
- de rechercher les génomes viraux de CMV, d'EBV, d'HSV, de VZV, de JC par PCR dans le sang ou le plasma ; (Accord professionnel)
- de proposer les sérologies virales correspondantes ; un résultat dans les valeurs usuelles doit être mis en doute. (Accord professionnel)

2.3.2.3.5. En cas de troubles cognitifs aigus

La littérature scientifique ne traite pas spécifiquement de l'association entre PFP et troubles cognitifs. Cependant, la survenue d'une telle association de manière aiguë doit amener à réaliser deux examens essentiels : l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la ponction lombaire, en accord avec les recommandations de la Société de pathologie infectieuse en langue française [282] (accord professionnel).

L'examen clinique recherche activement des arguments pour une paralysie plutôt de type central ou nucléaire. L'IRM permet de rechercher des signes d'encéphalite et la lésion causale de la paralysie faciale.

L'analyse du LCS obtenu par ponction lombaire, outre les anomalies biochimiques signant une méningite et les autres agents pathogènes non viraux potentiels (neuroborréliose notamment), s'attache à rechercher des causes virales classiquement associées à ces troubles. Cette analyse virologique réalisée par PCR peut retrouver :

- un HSV-1 ou HSV2 dans le cadre d'une encéphalite herpétique voire d'une méningite ;
- un VZV [283] (accord professionnel) ;
- un entérovirus [284, 285] (accord professionnel)
- le JEV (Japanese encephalitis virus), en particulier en cas de piqûre par un moustique de l'espèce *Culex* et de séjour en Asie du Sud-Est [246] (accord professionnel).

Les recommandations de la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) sont aussi la recherche d'une synthèse intrathécale d'anticorps anti-VZV en cas de bilan négatif initial et de tableau évocateur. Mais, en pratique, les tests sérologiques disponibles pour la détection des anti-HSV ou anti-VZV ne sont pas validés sur la matrice LCS et sont donc difficilement réalisables.

Recommandation 15

Il est recommandé en cas de signes cognitifs aigus associés à la paralysie faciale :

- de suspecter le diagnostic d'encéphalite ; (Grade A). de réaliser en urgence une ponction lombaire pour recherche par PCR des ARN/ADN des virus neurotropes : HSV-1 et HSV-2, VZV, entérovirus ; (Grade A). de rechercher éventuellement d'autres virus : JEV ; (accord professionnel).
- de rechercher une synthèse intrathécale d'IgG anti-HSV et anti-VZV ; (Accord professionnel).
- de réaliser une IRM à la recherche de foyer d'encéphalite. (Grade A).

Une **Grille d'analyse de la littérature** grille d'analyse de la littérature [229–285]. (voir **Grille d'analyse de la littérature**) **Grille d'analyse de la littérature**

2.4. Otites virales

2.4.1. *Virus et otites moyennes aiguës (OMA)*

Des études récentes ont mis en évidence une augmentation de l'incidence des OMA durant les épidémies virales. Une analyse rétrospective d'une large base de données sur plus de 65 000 patients a montré un plus fort taux d'otite séreuse chez les patients atteints d'infection à virus Influenza que chez ceux indemnes. Cette association est particulièrement forte chez les enfants [288] (niveau de preuve 4).

La détection de virus directement dans le liquide de paracentèse au moment d'une OMA a été considérée comme une preuve de l'imputabilité au virus de l'infection otologique. Yatsyshina et al. ont collecté des épanchements via paracentèse chez des enfants présentant des OMA et ont réalisé une amplification par PCR. Ils ont retrouvé 14,5 % d'enfants porteurs de virus au décours d'une OMA. Les rhinovirus étaient plus fréquemment détectés, suivis des adénovirus. Cependant, seuls 2,2 % des patients présentaient uniquement un virus dans l'épanchement [289] (niveau de preuve 2).

Les études avec paracentèse sont désormais rares. Les études sont fondées sur les prélèvements réalisés sur les otorrhées sur aérateurs transtympaniques chez l'enfant. Dans une étude de ces prélèvements, van Dongen et al. ont détecté des virus respiratoires dans 21 % des prélèvements. Les rhinovirus, le VRS et les polyomavirus étaient les plus fréquents. Les enfants fébriles étaient exclus de cette étude, ce qui explique la faible incidence des virus Influenza [290] (niveau de preuve 2). Les enfants présentant des infections virales récidivantes sont à risque d'avoir des OMA récidivantes. Dans une étude de cohorte prospective de 1089 enfants suivis de la naissance à 2 ans, les enfants avec des infections respiratoires récidivantes avaient une médiane de 9,6 infections respiratoires par an. Dans ce sous-groupe, 60 % avaient au moins 3 OMA avant leur deuxième anniversaire et 35 % avaient besoin d'aérateur transtympanique (ATT) [291] (niveau de preuve 2). Il a été montré que les enfants sujets aux OMA étaient plus souvent porteurs de virus respiratoires même sans infection aiguë que les enfants sans symptomatologie otitique. Le VRS et les métapneumovirus étaient le plus souvent détectés chez les sujets avec OMA que chez les contrôles [292] (niveau de preuve 3).

2.4.2. Participation virale dans l'OMA

Le VRS est à l'origine d'infections pulmonaires sévères, mais il est aussi fréquemment à l'origine d'OMA. Une étude par Heikkinen et al. a retrouvé, dans une cohorte d'enfants de moins de 3 ans, une incidence annuelle d'infection à VRS de 275 pour 1000. Cinquante-huit pour cent des enfants atteints ont présenté une OMA [293] (niveau de preuve 2).

Les rhinovirus sont les plus fréquemment à l'origine des infections des VAS et jouent un rôle important dans la survenue des OMA [291] (niveau de preuve 2). Une étude prospective de cohorte d'enfants suivis depuis la naissance jusqu'à l'âge de 2 ans a retrouvé des rhinovirus dans 59 % des infections des VAS et 50 % des OMA associées [294] (niveau de preuve 2). Les rhinovirus étaient les virus les plus fréquemment retrouvés dans le nasopharynx des enfants sujets aux OMA et chez ceux indemnes de tout symptôme otologique, avec une incidence de 43 % et 34 % respectivement [292] (niveau de preuve 3).

Seppälä et al. ont étudié la contribution respective des rhinovirus et des entérovirus chez les enfants à risque d'OMA. Dans cette étude prospective sur les deux premières années de vie, des prélèvements mensuels ont été analysés. Sur 3 438 prélèvements, 10 % étaient positifs pour les rhinovirus (prévalence plus élevée entre 3 et 6 mois) et 7 % pour les entérovirus (prévalence plus élevée entre 12 et 24 mois). Le risque d'OMA était augmenté chez les enfants entre 6 et 12 mois de vie, positifs à l'entérovirus au moins une fois, ou chez ceux positifs au rhinovirus entre 18 et 24 mois [295] (niveau de preuve 2).

Les bocavirus humains peuvent être associés lors d'infections respiratoires et ont été mis en cause dans la survenue d'OMA. La présence prolongée de bocavirus dans le nasopharynx a rendu l'implication causale de ce virus difficile à interpréter. Wagner et al. ont étudié leur rôle dans l'OMA pour faire la différence entre un portage pharyngé chronique et une infection aiguë, et comparé la survenue d'une OMA lors d'une infection virale aiguë. Quarante-six pour cent des enfants avec une infection pharyngée aiguë sont porteurs de bocavirus de façon prolongée ou intermittente. Cependant, chez les enfants, l'apparition de bocavirus seul est associée à une incidence élevée d'OMA compliquant une infection pharyngée (53 %). Lorsqu'on compare les infections des VAS dans lesquelles le bocavirus est associé à d'autres virus (co-infection virale), on retrouve des OMA dans 43 % des cas [296] (niveau de preuve 4).

2.4.3. Virus respiratoires et otite séreuse

Les virus respiratoires et les bactéries ont un rôle dans la pathogénie des otites séreuses, avec un réservoir de pathogènes dans le nasopharynx et les végétations adénoïdes. Une étude a comparé l'écologie bactérienne et virale sur des prélèvements de végétations adénoïdes et d'épanchements séreux otitiques chez des enfants avec otite séromuqueuse (OSM) et des prélèvements d'oreille moyenne au décours d'implantation cochléaire. Aucune différence n'a été retrouvée [297] (niveau de preuve 3). Dans une étude évaluant le liquide d'OSM lors de la pose des ATT, les rhinovirus ont été détectés dans 8,3 % des cas, les coronavirus dans 4 % et les virus Influenza B dans 2 % [298] (niveau de preuve 4). Les études des épanchements séreux d'OSM chroniques sont plus souvent en faveur d'une implication bactérienne que d'une implication virale. Aucune étude n'a retrouvé d'implication virale seule dans l'OSM.

2.4.4. Interaction bactérienne et virale

Une infection virale est le plus souvent nécessaire au développement initial d'une OMA bactérienne.

Des études récentes ont montré que si la présence seule de virus respiratoires dans le nasopharynx n'est pas suffisante pour le développement d'une OMA, la réplication virale et les symptômes respiratoires liés à l'infection virale sont nécessaires. La nécessité d'une inflammation préalable a été montrée dans un modèle animal d'OMA (chinchilla). Ces animaux ont été infectés avec un *Streptococcus pneumoniae* seul ou co-infectés par trois types différents d'adénovirus. L'infection avec un type d'adénovirus sauvage, ou avec un adénovirus hyperinflammatoire (porteur d'une délétion d'une région immunomodulatrice capable de provoquer une réponse inflammatoire de l'hôte plus intense) augmente le nombre d'OMA dont les prélèvements sont positifs au pneumocoque, comparés aux animaux infectés par la bactérie seule. La co-infection avec un adénovirus non répliquant n'augmente pas l'incidence d'OMA bactérienne. La co-infection avec un adénovirus hyperinflammatoire provoque le même taux d'infection que le variant sauvage [299] (niveau de preuve 2). Chonmaitree et al. ont conduit une étude chez des enfants en bonne santé, suivis dans la première année de vie. Des prélèvements nasopharyngés ont été réalisés systématiquement à 1, 6 et 9 mois, et lors des infections des VAS et des OMA. Ces données ont montré que le risque d'infection des VAS était augmenté par la présence de tout type de virus, de *Moraxella catarrhalis* ou de *S. pneumoniae*. Le risque d'OMA est également augmenté par la présence de tout type de virus ou de *S. pneumoniae*. La présence de *M. catarrhalis*, rhinovirus/VRS, ou des deux augmente le risque d'OMA, mais la co-infection *M. catarrhalis*/VRS diminue le risque d'OMA par rapport à une infection par VRS seule [300] (niveau de preuve 2). Dans une autre étude de la même population, le microbiote nasopharyngé d'enfants avec infection des VAS virale a été comparé à celui d'enfants en bonne santé positifs ou négatifs pour les virus. Les infections sévères des VAS sont liées à une augmentation de la concentration nasopharyngée de *M. catarrhalis* et de *S. pneumoniae*. Cela n'est pas retrouvé chez les enfants asymptomatiques. Les enfants avec de nombreuses infections virales des VAS dans les trois premiers mois de vie ont une concentration pharyngée plus élevée de streptocoques, alors que ceux qui ont de nombreuses infections dans les six premiers mois de vie ont une concentration plus élevée de *M. catarrhalis* et *S. pneumoniae* en comparaison aux groupes contrôles. La présence de ces bactéries était spécifiquement associée à des infections sévères des VAS [301] (niveau de preuve 2). Une étude sur les modifications du microbiote durant les infections humaines virales chez l'adulte a montré que les infections à rhinovirus augmentent la concentration pharyngée d'*Haemophilus*, de *Neisseria* et de staphylocoque [302] (niveau de preuve 2).

2.4.5. Efficacité des vaccinations virales sur les OMA

Les infections respiratoires virales sont un des facteurs les plus importants facilitant la survenue des OMA. Les vaccins antiviraux devraient donc diminuer l'incidence des OMA [303] (niveau de preuve 2). Le vaccin contre le virus Influenza est le seul disponible (vaccination antigrippale). L'efficacité de la vaccination dépend de la souche virale en circulation. La vaccination antigrippale a diminué la fréquence des OMA de 71 % à 32 % dans la période épidémique [304] (niveau de preuve 1), [305] (niveau de preuve 2). En utilisant les données d'essais vaccinaux contrôlés randomisés, Heikkinen et al. ont retrouvé que le vaccin antigrippal avec

virus vivant atténué diminuait l'incidence des OMA de 7,5 % par rapport au placebo durant la saison épidémique [306] (niveau de preuve 1).

Les picornavirus (rhinovirus et entérovirus) ont également été ciblés dans une stratégie vaccinale pour diminuer la fréquence des OMA. Le vaccin oral antipoliomyélite (vaccin anti-entérovirus atténué) a permis une diminution de l'incidence des épisodes d'OMA en conférant une immunité croisée avec les autres picornavirus [307] (niveau de preuve 3)

En 2015, une étude Cochrane a conclu en faveur d'une diminution de l'incidence des OMA lors de la vaccination antigrippale. Toutefois, les bénéfices ne justifiaient pas l'utilisation systématique de ce vaccin dans une stratégie de prévention des OMA [308] (niveau de preuve 1). Les mêmes auteurs ont effectué une nouvelle méta-analyse en 2017 incluant 11 essais et 17 123 enfants. Leur conclusion reste identique [309] (niveau de preuve 1).

Recommandation 16

La vaccination antigrippale diminue de façon significative l'incidence des OMA. Toutefois, les données actuelles ne permettent pas de recommander une vaccination antigrippale chaque année pour diminuer la fréquence des otites moyennes aiguës chez l'enfant. (Grade A)

Une grille d'analyse de la littérature [286–309]. (Voir **Grille d'analyse de la littérature**)

3. Pathologies cervico-faciales

3.1. Infection virales et manifestations buccales chez l'enfant

3.1.1. Introduction

De multiples virus peuvent être responsables de stomatites. Certains touchent prioritairement les adultes, notamment les papillomavirus (HPV) transmis préférentiellement par voie sexuelle, mais la plupart des cas sont pédiatriques et entraînent habituellement des manifestations bénignes ou sont asymptomatiques. Le plus souvent, les tableaux cliniques sont aigus, mais il existe des formes chroniques, notamment liées à certains virus herpétiques (HHV) ou à des HPV.

La stomatite virale de l'enfant la plus fréquente est la primo-infection herpétique à HSV-1 (herpès simplex virus de type 1). D'autres virus herpétiques ainsi que des virus coxsackies et des entérovirus peuvent entraîner des stomatites érosives évoluant le plus souvent par épidémies saisonnières.

Depuis la découverte d'inclusions du génome viral d'HPV dans nombre de carcinomes oropharyngés, ce virus déjà connu pour sa responsabilité dans le cancer du col utérin est actuellement considéré au minimum comme un co-carcinogène. Cela ne concerne que quelques sérotypes de papillomavirus, en particulier les HPV 16 et 18, la grande majorité d'entre eux n'entraînant que des lésions pseudo-tumorales telles que des verrues, des papillomes ou des condylomes qui peuvent spontanément disparaître grâce à la maturation du système immunitaire de l'enfant.

3.1.2. Infections à Herpesviridae

La famille des Herpesviridae comprend de nombreux membres dont huit sont connus pour être pathogènes chez l'homme. Les virus HHV-1 et HHV-2 correspondent respectivement aux virus HSV-1 et HSV-2, et HHV-3 au virus VZV (virus varicelle-zona). HHV-1, 2 et 3 présentent un tropisme nerveux particulier pouvant expliquer les douleurs observées en particulier à la suite de primo-infections herpétiques ou de zonas. HHV-4 correspond au virus d'Epstein-Barr (EBV) et HHV-5 au cytomégalovirus (CMV). Les virus HHV-6 et 7 sont responsables de pathologies virales bénignes infantiles sans manifestations buccales (exanthème subit). Le virus HHV-8 est responsable du sarcome de Kaposi chez les patients immunodéprimés.

Tous ces virus à ADN ont la propriété de rester à l'état latent dans l'organisme et de pouvoir se réactiver au gré d'une baisse transitoire des défenses immunitaires chez le patient immunocompétent. Cela est bien connu pour les virus HHV-1 et 2 (récurrences herpétiques labiales ou génitales) et l'HHV-3 (zona). Chez les patients immuno-déprimés, tous ces virus peuvent donner des manifestations beaucoup plus sévères et multisystémiques.

3.1.2.1. Stomatites à HSV-1

De transmission essentiellement salivaire, ce virus peut être contracté de façon indirecte par les doigts ou par des objets souillés [310–313]. Les enfants sont plus souvent contaminés que les adultes. La primo-infection est asymptomatique dans 70 % des cas. Plus de 50 % de la population est séropositive pour ce virus dans les pays développés et plus de 90 % dans certains pays en développement. Après la primo-infection, le virus reste présent dans l'organisme et une excrétion virale asymptomatique est possible tout au long de la vie.

3.1.2.1.1. Primo-infection herpétique symptomatique : la gingivostomatite herpétique

Après une période d'incubation de 3 à 6 jours apparaissent une fièvre souvent supérieure à 39 °C et des adénopathies cervicales sensibles. Les manifestations buccales vont rapidement apparaître sous la forme d'odynophagie (évoquant un tableau d'angine) et d'érosions très douloureuses de la muqueuse buccale. Tous les territoires de la cavité orale peuvent être atteints, mais, contrairement aux autres stomatites virales érosives, la localisation gingivale est constante (ce qui explique le terme de gingivostomatite) et le plus souvent au premier plan. L'atteinte concerne aussi bien la muqueuse kératinisée (palais, gencive) que la muqueuse non kératinisée. Des localisations cutanées labiales sont souvent associées (Figure 5). La peau de la pyramide nasale peut parfois être touchée. Les lésions sont d'abord vésiculeuses sur fond érythémateux, puis se transforment en érosions arrondies volontiers confluentes, leur conférant un aspect polycyclique. Les érosions cutanées se recouvrent de croûtes. Chez l'enfant en bas âge, la douleur est souvent intense et peut conduire au refus de toute ingestion, entraînant alors des risques de déshydratation. Une atteinte digitale peut également être observée sous la forme de faux panaris herpétiques (Figure 6). L'évolution est spontanément favorable en 10 à 15 jours. Elle est diminuée dans son intensité et dans sa durée par le traitement antiviral.

Le diagnostic est le plus souvent clinique (lésions érosives polycycliques diffuses touchant la gencive dans un contexte fébrile). Dans des formes cliniquement atypiques ou compliquées, un diagnostic de certitude peut être apporté par un

prélèvement à adresser rapidement au service de virologie (culture, PCR essentiellement). La guérison spontanée est habituelle en 7 à 18 jours. Cette infection peut cependant se compliquer dans certaines populations. L'herpès néonatal par transmission maternelle du virus HSV-1 peut conduire soit à des atteintes localisées (peau, bouche, œil) peu sévères, soit à des formes disséminées (cerveau, poumons, foie, cœur, etc.) ou neurologiques (encéphalites herpétiques) à risque élevé de séquelles et pouvant engager le pronostic vital. Chez l'enfant immunodéprimé, une atteinte polysystémique est possible (encéphalite, hépatite, œsophagite, atteinte bronchopulmonaire, etc.). En cas de dermatite atopique, des formes sévères extensives appelées pustuloses varioliformes de Kaposi-Juliusberg peuvent survenir. Enfin, un érythème polymorphe est parfois observé 1 à 3 semaines après la primo-infection herpétique. Il est associé à de la fièvre, dure 1 à 4 semaines et peut récidiver après chaque récurrence d'herpès [314].



Figure 5 : A, B. Gingivostomatites herpétiques (primo-infections).



Figure 6 : Faux panaris herpétique.

Le traitement de la gingivostomatite herpétique est habituellement ambulatoire, mais une hospitalisation peut être nécessaire dans les formes sévères ou compliquées. Il faut surveiller l'alimentation, en particulier l'ingestion de liquides, et hospitaliser l'enfant avec pose d'une voie veineuse s'il est incapable de boire ou a fortiori s'il est déshydraté. Des antalgiques sont prescrits par voie générale, adaptés au niveau de douleur, et aussi habituellement par voie locale : soins de bouche au bicarbonate 14/1 000, Pansoral®, Dolodent®, miel [315]. Les applications de lidocaïne visqueuse en gel ne sont presque plus utilisées chez l'enfant, car ce produit est hors autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant (risques de convulsions et de fausses routes) et que son effet bénéfique sur la prise alimentaire n'est pas démontré [316]. Le traitement antiviral par aciclovir est presque systématique, à condition que les symptômes datent de moins de 72 heures, et sa durée de 5 à 10 jours en fonction de l'évolution des symptômes (après 12 ans : valaciclovir 1 g/j en 2 prises ; entre 2 ans et 12 ans : aciclovir 1 200 mg/j en 3 prises ; jusqu'à 2 ans : aciclovir 600 mg/j en 3 prises ; dans les formes sévères ou chez l'immunodéprimé : aciclovir intraveineux 5

mg/kg/8 heures pendant 10 jours) [317]. L'éviction scolaire n'est pas obligatoire. Il faut en revanche éviter tout contact entre un sujet infecté et un enfant atopique, afin d'éviter la survenue d'une pustulose varioliforme de Kaposi-Juliusberg.

3.1.2.1.2. *Récurrences herpétiques à HSV-1*

Après une primo-infection herpétique symptomatique ou non, des réactivations virales à partir d'un réservoir situé dans le ganglion trigéminal peuvent survenir à la suite de différents facteurs déclenchants : soleil, fatigue, stress, fièvre, traumatisme local (soins dentaires), menstruations, immunodépression. Un tiers de la population mondiale est sujette à un herpès récurrent. Cliniquement, la récurrence débute par un prodrome associant douleurs locales, prurit et œdème, avant que n'apparaisse un bouquet de vésicules labiales (« bouton de fièvre » dans le langage courant), ou plus rarement buccales (Figure 7). La localisation des récurrences est plutôt fixe. Il n'y a pas de fièvre et la guérison spontanée intervient en 5 à 10 jours. Les récurrences s'espacent avec le temps. Des kératites herpétiques peuvent compliquer les herpès récurrents. La réactivation virale est également incriminée dans des érythèmes polymorphes ou des syndromes de Stevens-Johnson récurrents. Le traitement des formes bénignes d'herpès labial récidivant n'est pas du tout systématique chez l'enfant. Il repose sur l'application locale d'aciclovir 5 % (5 fois/j pendant 5 jours) ou de penciclovir 1 % (toutes les 2 heures pendant 4 jours) en crème et est à débiter le plus précocement possible. Des patches à base d'hydrocolloïdes (Compeed®, Elastoplast®, etc.) diminuent la douleur et les risques de contagion. L'application d'une crème solaire à haut indice de protection est utile en cas d'herpès solaire récurrent. Si la fréquence annuelle des récurrences est d'au moins six avec retentissement esthétique, fonctionnel ou épisodes récidivants d'érythèmes polymorphes post-herpétiques, un traitement per os par aciclovir ou par valaciclovir est indiqué, en utilisant deux tiers de la posologie habituelle et en évaluant l'évolution des récurrences au bout d'un an.



Figure 7 : Récurrence herpétique buccale.

3.1.2.2. *Stomatites à HSV-2*

Les infections à HSV2 sont le plus souvent transmises par voie sexuelle et responsables de manifestations génitales. Néanmoins, des manifestations buccales se manifestant comme une gingivostomatite de primo-infection sont possibles. Cela ne concerne que les adolescents à la suite de rapports orogénitaux. Les symptômes sont plus modérés qu'au cours des primo-infections à HSV-1.

3.1.2.3. Stomatites à VZV

3.1.2.3.1. *Primo-infection à VZV*

Infection bien connue des pédiatres, la varicelle débute une quinzaine de jours après le contagement. Il s'agit d'un virus très contagieux, même avant l'éruption cutanée caractéristique. Environ 90 % de la population est séropositive vis-à-vis de ce virus, et ce de façon définitive. Le VZV reste définitivement présent sous forme quiescente dans les ganglions nerveux sensitifs. Le premier symptôme est une fièvre suivie après quelques heures d'une éruption caractéristique pouvant affecter la totalité du revêtement cutané et concerner la muqueuse buccale. Les lésions sont d'abord maculeuses, puis vésiculeuses et enfin croûteuses. Elles apparaissent souvent sur le cuir chevelu avant de s'étendre au thorax et au reste du corps. Les régions palmoplantaires sont généralement préservées. L'éruption se fait par poussées avec coexistence de lésions d'âges différents. Le nombre et l'extension de ces lésions sont très variables d'un individu à l'autre. Le caractère prurigineux peut conduire à des lésions de grattage surajoutées. L'atteinte de la muqueuse buccale est souvent précoce sous la forme de vésicules qui vont rapidement laisser place à des érosions. Le retentissement fonctionnel est le plus souvent minime, mais peut dans certains cas conduire à des difficultés d'alimentation. L'évolution est favorable dans la grande majorité des cas, avec une guérison des lésions en 1 à 2 semaines. Des cicatrices définitives sont néanmoins fréquemment rencontrées. Quelques complications sont possibles, telles que des formes avec atteintes pulmonaires surtout observées chez l'adulte, des ataxies cérébelleuses, le syndrome de Reye, une encéphalopathie très sévère faisant suite à la prise d'acide acétylsalicylique chez un enfant varicelleux. La varicelle congénitale ou néonatale plurisystémique est mortelle dans environ 20 % des cas.

3.1.2.3.2. *Zona buccal*

Le zona correspond à une réactivation du virus VZV à partir du ganglion trigéminal. L'incidence est nettement plus faible chez l'enfant que chez l'adulte. Le risque de développement d'un zona est majoré en cas d'exposition in utero ou dans la première année de vie. Les facteurs de risque sont l'immunodépression, un stress émotionnel ou un traumatisme. À un tableau associant douleurs intenses et fièvre s'ajoute secondairement un placard érythémateux se couvrant de vésicules, de manière unilatérale, sur le territoire d'innervation de la deuxième branche (peau, lèvre, voile du palais) ou de la troisième branche du nerf trijumeau (peau, langue, gencive, lèvre inférieure). Alors que les douleurs post-zostériennes sont fréquentes et invalidantes chez l'adulte, elles sont rares chez l'enfant. L'administration d'un antiviral (aciclovir) dans les 72 premières heures peut accélérer la cicatrisation, mais ne semble pas prévenir les douleurs post-zostériennes [318]. Le traitement est systématique chez le patient immunodéprimé ou en cas de localisation ophtalmique.

3.1.2.4. Autres HHV

3.1.2.4.1. *Virus d'Epstein-Barr (EBV) (HHV-4)*

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est responsable du tableau clinique de la mononucléose infectieuse lors de la primo-infection [319–321]. Dans la majorité des cas, les infections à EBV sont contractées dans l'enfance et restent asymptomatiques. Comme tous les virus HHV, l'EBV persiste dans l'organisme toute la vie, en l'occurrence au niveau des lymphocytes B, et est excrété

régulièrement dans la salive. Environ 90 % de la population a acquis une immunité contre ce virus à l'âge de 40 ans.

Lorsqu'elle est symptomatique, la primo-infection à l'EBV se traduit par la mononucléose infectieuse dont la principale manifestation est une angine fébrile qui peut être érythémateuse, érythémato-pultacée ou à fausses membranes. Dans ce dernier cas, les amygdales sont recouvertes de dépôts blanchâtres qui, à la différence des dépôts observés dans la diphtérie, sont strictement limités au tissu amygdalien et sont décollables (en pratique, il est inutile d'essayer de les décoller, car cette manœuvre est très douloureuse). Des adénopathies cervicales sont fréquentes, de même qu'une asthénie. Une gêne respiratoire obstructive est possible, liée à une hypertrophie amygdalienne et parfois aussi adénoïdienne. Les manifestations buccales sont surtout des pétéchies situées à la jonction palais-voile et plus rarement des ulcérations gingivales. Une hépatosplénomégalie est possible.

Les examens biologiques permettent le diagnostic. La numération-formule sanguine montre un syndrome mononucléosique avec plus de 10 % de lymphocytes hyperbasophiles (non spécifique), parfois une thrombopénie. Le bilan hépatique peut révéler une élévation des transaminases. Le MNI-test permet d'avoir un résultat en quelques heures, mais ce test est grevé de 10 % de faux négatifs et de 20 % de faux positifs. Les faux négatifs sont plus fréquents chez le jeune enfant. La sérologie EBV spécifique est le test diagnostique le plus fiable. L'évolution est spontanément favorable chez le sujet immunocompétent.

Le traitement est symptomatique. Les antibiotiques sont inutiles. L'ampicilline est particulièrement à éviter, car elle peut induire une réaction cutanée. Le portage chronique de ce virus est impliqué dans la genèse du lymphome de Burkitt et du carcinome indifférencié nasopharyngien. Chez le patient immunodéprimé, il peut aussi entraîner des leucoplasies orales chevelues qui se présentent sous la forme de stries linéaires blanchâtres des bords latéraux de la langue. Dans cette population, la réactivation du virus peut aussi être responsable d'ulcérations buccales le plus souvent uniques.

3.1.2.5. Cytomégalovirus (CMV) (HHV-5)

La primo-infection au CMV est le plus souvent asymptomatique [322]. Elle peut parfois être responsable d'un tableau proche de la mononucléose infectieuse. Plus de 60 % de la population générale est séropositive. Comme avec l'EBV, des ulcérations buccales sont possibles chez le patient immunodéprimé lors de la réactivation du virus.

3.1.3. Famille des entérovirus

La famille des entérovirus (EV) comprend des sous-familles de virus pouvant être responsables de stomatites : les virus coxsackie (CV) et échovirus [323]. Deux tableaux cliniques impliquant la cavité buccale sont classiquement décrits, le syndrome pied-main-bouche et l'herpangine. L'évolution est dans la grande majorité des cas bénigne, ne justifiant qu'un traitement symptomatique. Cependant, l'entéro-virus A71, plus fréquent en Asie qu'en Europe (deux épidémies ont eu lieu dans notre pays en 2013 et 2016), est parfois responsable de complications neurologiques ou pulmonaires qui peuvent être fatales [324].

3.1.3.1. Syndrome pied-main-bouche

De nombreux sérotypes de virus (plus de 21) peuvent être responsables de ce syndrome [325, 326]. La transmission se fait lors d'épidémies saisonnières par les sécrétions buconasales ou les selles. Les enfants de moins de 5 ans sont les plus concernés. Après une incubation de 3 à 6 jours survient un syndrome infectieux général avec fièvre modérée, myalgies, rhinite, douleurs pharyngées souvent discrètes, diarrhée et parfois manifestations respiratoires. Apparaissent secondairement des éruptions caractéristiques au niveau des mains et des pieds touchant paumes et plantes (Figure 8). Il s'agit de papules évoluant rapidement en vésicules. Ces dernières guérissent sans formation de croûtes. Les ongles se décollent quelques semaines après la maladie et repoussent sans séquelles (onychomadèse). L'atteinte buccolabiale est contemporaine de l'éruption cutanée et se manifeste par des vésicules puis des érosions muqueuses sur fond érythémateux (voir Figure 8). Des lésions maculopapuleuses sont possibles au niveau des fesses et sur le haut des cuisses. Chez la fille peuvent aussi exister des vésicules au niveau des régions inguinale et vulvopérinéale. Les lésions durent 7 à 10 jours. L'évolution est favorable dans la très grande majorité des cas, mais de rares complications sont possibles (dans environ 1 % des cas) à type de pneumopathies, myocardites, péricardites et méningo-encéphalites. En Chine, la mortalité en rapport avec une défaillance cardiopulmonaire est évaluée à 0,03 % et est liée dans 90 % des cas à l'EVA71.



Figure 8 : A-C. Syndrome pied-main-bouche.

3.1.3.2. Herpangine

Diagnostiquée également lors d'épidémies saisonnières, l'herpangine est caractérisée par la présence de lésions vésiculeuses puis érosives de la cavité buccale, principalement au niveau du palais mou, de la luette et des piliers amygdaliens, dans un tableau fébrile avec douleurs pharyngées [323, 325, 327]. À la différence du syndrome pieds-mains-bouche, il n'y a pas d'atteinte cutanée et la température est souvent plus élevée. Elle concerne essentiellement la population pédiatrique (âge moyen de 3 ans). Dans la majorité des cas, le virus coxsackie est responsable de ces manifestations, en particulier le CVA4. L'évolution est rapidement favorable en environ une semaine. Le virus EVA71, à risque de complications neurologiques et pulmonaires, peut se révéler par une herpangine.

3.1.4. Atteintes buccales à papillomavirus (HPV)

La famille des papillomavirus ou HPV comprend plus de 200 types différents [328, 329]. Ceux-ci n'entraînent pas de stomatites, mais peuvent être responsables de pseudo-tumeurs. Les HPV sont des virus à ADN non enveloppés (nus) à capsidie icosaédrique très résistants qui présentent un tropisme spécifique pour les kératinocytes. L'infection cellulaire se fait au niveau des cellules souches au

contact de la membrane basale, par contact du virus avec une microlésion de l'épithélium. Le kératinocyte infecté va se transformer en koïlocyte identifiable en histologie. Certains HPV touchent préférentiellement la peau (c'est le cas par exemple des virus HPV-1 à 4, 27 et 57), donnant les classiques verrues cutanées, et d'autres ne touchent que les muqueuses (HPV-6, 11, 16, 18).

Le mode de contamination de la muqueuse buccale par le papillomavirus est mal connu. La contamination peut se faire de façon verticale de la mère au nouveau-né (par passage par la filière génitale ou par la salive maternelle), de façon horizontale par la salive (directement ou par des objets souillés). Une auto-inoculation est possible à partir de lésions cutanéomuqueuses. Lorsque des sérotypes retrouvés habituellement sur les muqueuses anogénitales, en particulier 6 et 11, sont isolés de lésions buccales, il faut évoquer de possibles abus sexuels sur mineurs, même si ceux-ci ne sont retrouvés que dans moins de 50 % des cas [330]. La présence d'HPV dans la salive est retrouvée de façon plus fréquente chez l'enfant de moins de 1 an et chez l'enfant de plus de 13 ans. Environ 20 % de la population est porteuse asymptomatique d'HPV, HPV 16 étant le plus fréquemment rencontré [331, 332]. La durée d'incubation peut varier de 3 semaines à plusieurs mois.

Le plus souvent, l'infection ne donne pas de manifestations cliniques et l'organisme va éliminer le virus. Dans certains cas (en particulier avec le virus HPV 16), le virus va rester présent et le patient va devenir porteur chronique. Ce portage est habituellement asymptomatique. Cependant, peuvent parfois se développer des lésions buccales chroniques pseudotumorales dont il est décrit quatre formes : la verrue, le papillome, le condylome et l'hyperplasie épithéliale focale. Les distinctions cliniques entre verrue et papillome et entre papillome et condylome sont souvent difficiles. La verrue se manifeste sous la forme d'une lésion sessile, plutôt régulière, circonscrite d'environ 5 mm de diamètre et de couleur blanche, car hyperkératosique. La lésion touche préférentiellement la muqueuse labiale. Plusieurs lésions de ce type peuvent être retrouvées à proximité. La présence de verrues cutanées associées est très en faveur du diagnostic. Le papillome se manifeste sous la forme d'une excroissance muqueuse qui est plus volontiers pédiculée et de taille inférieure à 1 cm (Figure 9). Elle peut prendre la forme de projections papillaires ou prendre un aspect plus arrondi de type «framboise» ou «chou-fleur». Toutes les muqueuses peuvent être concernées. Le condylome correspond à un gros papillome pédiculé ou sessile, de taille supérieure à 1 cm, avec un aspect en «chou-fleur» ou en «crête de coq» (Figure 10). Le terme de condylome est fréquemment utilisé pour de gros papillomes, mais devrait plutôt être réservé aux lésions anogénitales. Les HPV 6 et 11 sont les plus souvent retrouvés dans cette forme lésionnelle. L'hyperplasie épithéliale focale, ou maladie de Heck, se présente sous la forme de multiples papules aplaties essentiellement localisées sur la muqueuse labiale et la face interne des joues (Figure 11). Leur taille varie de 1 à 10 mm. Elle concerne surtout l'enfant. Les virus le plus souvent incriminés sont les HPV 13 et 32. Comme dans le cas des verrues cutanées, l'évolution des lésions muqueuses à HPV est le plus souvent spontanément favorable au gré de l'acquisition et du développement de l'immunité spécifique. Le risque de carcinogenèse liée à des lésions buccales à HPV n'est pas démontré pour la cavité buccale, contrairement aux lésions oropharyngées.



Figure 9 : A, B. Papillomes buccaux.

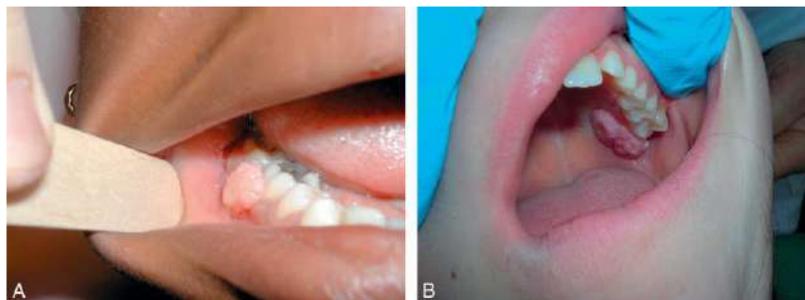


Figure 10 : A, B. Condylomes buccaux.



Figure 11 : Hyperplasie épithéliale focale (maladie de Heck).

Pour des raisons esthétiques ou fonctionnelles ou pour limiter une auto-inoculation avec risque d'apparition d'autres lésions, les lésions persistant plus de 6 mois peuvent être réséquées chirurgicalement en utilisant des instruments froids, l'électrocoagulation ou le laser, en particulier de type CO₂. La maladie de Heck ne justifie pas habituellement de traitement. L'exérèse chirurgicale peut permettre de typer le virus et peut être utile à visée médico-légale, en cas de suspicion d'abus sexuel.

La vaccination anti-HPV des adolescents est actuellement recommandée pour limiter le risque de développement de cancers anogénitaux, en particulier du col utérin, ou oropharyngés mais aussi de la papillomatose respiratoire récurrente.

3.2. Conclusion

De nombreux virus peuvent être responsables de lésions de la muqueuse buccale. L'évolution clinique des stomatites virales de l'enfant est le plus souvent bénigne et spontanément favorable, mais certaines complications sont possibles, en particulier chez le nouveau-né ou l'immunodéprimé. Le portage chronique des Herpesviridae peut entraîner des résurgences cliniques à distance de la stomatite initiale, notamment des herpès récurrents ou des zonas. Herpangine et syndrome pied-main-bouche sont liés à des entérovirus. Certains d'entre eux (EVA71) sont associés à des risques de complications sévères. Les lésions buccales liées à l'HPV n'ont pas de potentiel carcinogène démontré et guérissent le plus souvent spontanément au gré de la maturation du système immunitaire. Notons enfin que les étiologies des atteintes buccales d'origine virale de l'adulte sont proches de celles de l'enfant, avec cependant des différences d'incidence : certaines maladies virales aiguës telles que la gingivostomatite herpétique, la varicelle, le syndrome pied-main-bouche ou l'herpangine sont beaucoup plus rares chez l'adulte, tandis que certaines lésions liées à un portage viral chronique telles que le zona ou les condylomes HPV-induits sont plus fréquentes.

3.3. Laryngites, pharyngites, angines virales (recommandation)

3.3.1.1. Laryngites, pharyngites, angines virales

3.3.1.1.1. Laryngites

Les laryngites d'origine virale sont la première cause de laryngite aiguë. Celle-ci se manifeste par une inflammation de la muqueuse laryngée, souvent marquée par un œdème et une rougeur locale. Un ou plusieurs étages du larynx peuvent être touchés par cette inflammation, permettant de définir différents types de laryngite suivant le siège topographique de l'inflammation :

- laryngite supraglottique, aussi appelée épiglottite ;
- laryngite glottique, également appelée laryngite catarrhale ;
- laryngite sous-glottique.

Les laryngites aiguës virales prédominent au niveau des étages glottique et sous-glottique, avec des tableaux cliniques spécifiques à l'adulte et l'enfant. Les laryngites chroniques virales ne sont pas développées dans cette section.

3.3.1.1.2. Laryngites aiguës de l'adulte

3.3.1.1.2.1. Laryngite glottique ou laryngite catarrhale

La laryngite aiguë catarrhale est la forme la plus fréquente chez l'adulte. C'est une pathologie banale de la période hivernale, se manifestant par un syndrome pseudo-grippal associant fièvre modérée, toux sèche. La dysphonie est l'un des symptômes au premier plan ; la voix est rauque, enrouée, et il est possible de voir pendant quelques jours une aphonie spontanément résolutive. L'état général du patient reste conservé. Le diagnostic de la laryngite catarrhale est clinique ; aucun prélèvement microbiologique n'est recommandé. La nasofibroscopie n'est pas indispensable, mais si elle est réalisée, celle-ci montrera des cordes vocales congestives sur toute la longueur, parfois associées à un œdème des bandes

ventriculaires. Les principaux virus en cause sont l'adénovirus, le rhinovirus, ou les virus influenza et parainfluenza [333] (niveau de preuve 4).

La prise en charge est symptomatique (paracétamol, repos vocal, humidification de l'air) ; la résolution de l'épisode infectieux survient sous 8 à 15 jours [334] (niveau de preuve 4). L'ajout d'aérosols de corticoïdes est possible pour accélérer la régression des symptômes. Un arrêt du tabac est fortement conseillé pour diminuer l'inflammation locale des voies respiratoires. L'antibiothérapie n'a pas sa place en première intention [335] (niveau de preuve 1). Néanmoins, toute dégradation clinique associée à des expectorations purulentes doit faire suspecter une surinfection bactérienne, et donc faire débiter une antibiothérapie probabiliste. La persistance des symptômes au-delà de 2 semaines après l'initiation d'un traitement bien conduit doit mener à la réalisation d'un examen ORL (nasofibroscopie) pour éliminer une cause malformative ou tumorale sous-jacente.

3.3.1.1.2.2. Laryngite sous-glottique

La laryngite sous-glottique est rare chez l'adulte ; seuls quelques cas reports sont retrouvés dans la littérature [336, 337] (niveau de preuve 4). Néanmoins, ce tableau clinique ne doit pas être méconnu, car il peut mettre en jeu le pronostic vital en l'absence de prise en charge adaptée. Selon les germes incriminés, la laryngite sous-glottique peut s'apparenter à une laryngo-trachéo-bronchite, appelée «croup» dans la littérature anglaise.

Les symptômes laryngés apparaissent progressivement, faisant suite à une infection virale des voies respiratoires hautes. Le patient présente une toux aboyante, une voix rauque, et une dysphonie souvent marquée. La gravité du tableau clinique dépend de la sévérité de la dyspnée et de la dysphagie associées. Les virus à l'origine du début de la symptomatologie sont influenza et parainfluenza, plus rarement le VRS. Il n'est pas rare de voir une surinfection bactérienne à staphylocoque, pneumocoque, ou *Haemophilus influenzae* [337] (niveau de preuve 4), venant majorer la sévérité de la dyspnée qui apparaît aux deux temps respiratoires.

Il n'existe pas de recommandation claire concernant la prise en charge des laryngites sous-glottiques de l'adulte. Toutefois, les cas rapportés dans la littérature montrent une ligne de prise en charge similaire aux recommandations pédiatriques. À l'heure actuelle, aucun traitement antiviral n'est recommandé, même dans les formes sévères [336] (niveau de preuve 4).

Recommandation 17

Il n'est pas recommandé de prescrire un traitement antiviral dans les laryngites sous-glottiques de l'adulte. (Grade C)

3.3.1.1.3. Spécificités des laryngites aiguës de l'enfant

Les laryngites aiguës virales sont une cause fréquente de dyspnée laryngée de l'enfant. Elles surviennent dans un contexte fébrile et peuvent toucher les trois étages laryngés. Les tableaux cliniques sont souvent plus graves que chez l'adulte du fait de l'étroitesse de la filière laryngée et du risque majoré d'œdème laryngé. En effet, la muqueuse laryngée de l'enfant est très sensible aux agressions extérieures : l'œdème au sein du tissu conjonctif évolue rapidement et se heurte

à une zone inextensible très étroite en sous-glottique, le cartilage cricoïde. Ainsi, les risques d'asphyxie sont majorés chez l'enfant.

3.3.1.1.3.1. Laryngite striduleuse

La laryngite striduleuse est une forme bénigne touchant le plan glottique. Elle survient chez l'enfant de 3 à 6 ans, dans un contexte de rhinopharyngite. De façon caractéristique, les symptômes laryngés apparaissent brutalement la nuit par des quintes de toux rauque, pouvant être associées à un accès de dyspnée laryngée avec tirage et cornage. Ce tableau clinique s'explique par un taux de cortisol bas pendant la nuit, à l'origine d'une majoration de l'inflammation laryngée. Malgré l'ampleur des symptômes, ceux-ci cèdent souvent spontanément en quelques minutes. Devant ces accès de toux, le principal diagnostic différentiel à éliminer est l'inhalation d'un corps étranger. Mais celui-ci ne s'accompagne pas de fièvre à la phase de pénétration. Aucun prélèvement microbiologique n'est indiqué ; le diagnostic reste clinique. La prise en charge repose sur le traitement symptomatique de la rhinopharyngite (antipyrétique, humidification de l'air) et l'ajout pendant 2 à 3 jours de corticoïdes inhalés pour diminuer l'inflammation locale.

3.3.1.1.3.2. Laryngite sous-glottique

La laryngite aiguë sous-glottique est la forme la plus fréquente chez l'enfant (3 à 5 % des cas). De manière impropre, on la retrouve sous le nom de croup dans la littérature anglaise, terme qui correspond normalement à une infection à *Corynebacterium diphtheriae* [338] (niveau de preuve 4). Elle touche les plus jeunes, âgés de 6 mois à 3 ans, avec une prédominance chez le garçon [339] (niveau de preuve 3). À l'interrogatoire, un contexte de rhinopharyngite hivernale avec fièvre modérée est souvent retrouvé. Les virus parainfluenza, types 1 et 3, sont impliqués dans plus de 50 % des cas. Plus rarement sont incriminés les virus influenza, les rhinovirus, les adénovirus et le VRS [338] (niveau de preuve 4).

Les symptômes laryngés apparaissent plus progressivement que la laryngite striduleuse, mais peuvent plus facilement conduire à une détresse respiratoire aiguë. Classiquement, l'enfant présente un stridor, une dyspnée inspiratoire en début de nuit associée à une toux rauque et aboyante. La voix reste normalement claire. L'intensité des signes laryngés est une source d'angoisse pour les parents, ce qui conduit fréquemment les familles à consulter aux urgences (dans plus de 15 % des cas). Toutefois, les tableaux de laryngites sous-glottiques sont dans plus de 85 % des cas bénins et relèvent d'une prise en charge libérale. Une hospitalisation s'avère nécessaire dans moins de 5 % des cas [339] (niveau de preuve 4), pour une surveillance étroite de l'état respiratoire (à l'aide de scores validés comme celui de Westley) et la mise en place d'une oxygénothérapie voire d'une ventilation invasive. La gravité des symptômes peut faire évoquer comme principal diagnostic différentiel l'épiglottite aiguë.

La corticothérapie est la pierre angulaire du traitement médical [339] (niveau de preuve 4). De nombreuses études ont montré son rôle dans la réduction de la morbimortalité (c'est-à-dire baisse du taux d'intubation, de la durée d'hospitalisation, du nombre de consultations aux urgences). Les doses, voies d'administration et durées de traitement ne sont pas clairement établies [340] (niveau de preuve 1). Toutefois, il est d'usage d'instaurer une corticothérapie per os (prednisolone 1 mg/kg/j ou dexaméthasone 0,6 mg/kg/j) pendant 1 à 3 jours, associée à une corticothérapie inhalée (budésonide 2 mg) pendant 3 à 5 jours. L'ajout d'aérosols d'adrénaline (0,5 mg/kg, sans dépasser la dose de 5 mg, renouvelable après 20 minutes en l'absence d'amélioration) est possible d'emblée

en association avec les corticoïdes inhalés pour les formes sévères, ou en deuxième intention en cas d'échec de la corticothérapie initiale. Son intérêt tient dans la rapidité de ses effets, en moins de 30 minutes [341] (niveau de preuve 1). L'antibiothérapie n'est pas recommandée dans cette pathologie, en dehors de tout signe de surinfection [342] (niveau de preuve 2).

Devant la récurrence des épisodes de laryngite sous-glottique c'est-à-dire deux épisodes ou plus par an [343] (niveau de preuve 4) ou la survenue d'une laryngite sous-glottique chez un enfant de moins de 6 mois, il est justifié de réaliser au minimum une nasofibroscopie, voire un examen laryngé approfondi sous anesthésie générale. Une étude récente a ainsi montré que, dans plus de 60 % des cas, une cause malformative était retrouvée, et que dans 11,5 % des cas, celle-ci relevait d'un geste chirurgical [343] (niveau de preuve 4). Les laryngites récurrentes doivent également faire rechercher un reflux gastro-œsophagien [344] (niveau de preuve 4). Enfin, la forte association entre laryngite sous-glottique et asthme [345] (niveau de preuve 3) suggère le bénéfice d'une évaluation pneumopédiatrique pour tout enfant de moins de 3 ans ayant présenté plusieurs épisodes de laryngite sous-glottique.

Recommandation 18

Il est recommandé de prescrire un traitement par corticoïdes dans les laryngites aiguës sous-glottiques de l'enfant. (Grade A)

Il n'est pas recommandé de prescrire des antibiotiques dans les laryngites aiguës de l'enfant en dehors des surinfections. (Grade B)

3.3.1.1.4. Tableaux cliniques rares

De rares cas de laryngites aiguës à *herpès simplex virus* (HSV), principalement HSV-1, ont été décrits dans la littérature, chez l'adulte [346] (niveau de preuve 4) et chez l'enfant [347] (niveau de preuve 4). Chez l'adulte, les laryngites herpétiques surviennent plus fréquemment sur des terrains fragiles (c'est-à-dire immunodépression, sujet âgé). Les tableaux cliniques sont variés et pas toujours typiques, de la laryngite herpétique bénigne évoluant lentement sur un mode chronique, à la laryngite sévère rapidement dyspnéisante par ses lésions exsudatives glottiques. Les prélèvements microbiologiques avec biopsie sont souvent nécessaires pour affirmer le diagnostic. Il n'existe pas de recommandation sur le traitement médical, mais la plupart des auteurs s'accordent sur un traitement antiviral par aciclovir, pour une durée minimale de 2 semaines.

Dans la population pédiatrique, la laryngite herpétique survient chez des enfants jeunes (moins de 2 ans) et immunocompétents. La physiopathogénie est mal connue, mais deux théories émergent : 1) la laryngite herpétique pourrait apparaître secondairement à une stomatite herpétique, dont les ulcérations viendraient contaminer par contiguïté la muqueuse laryngée ; 2) une infection virale banale des voies respiratoires hautes pourrait créer une immunodépression locale, majorée par une corticothérapie locale, faisant ainsi le lit pour le développement d'HSV. Il existe souvent un retard diagnostique, les enfants étant initialement traités par corticothérapie pour une laryngite sous-glottique. Les tableaux cliniques observés sont donc souvent sévères, à type de laryngotrachéobronchite voire d'épiglottite aiguë. La prise en charge est la même que chez l'adulte, avec une évolution clinique favorable en fin de traitement antiviral.

Très récemment, un article a rapporté trois cas pédiatriques de laryngotrachéobronchites dues à SARS-CoV-2 [348] (niveau de preuve 4). La prise en charge était la même qu'une laryngite sous-glottique sévère en milieu hospitalier. Nous manquons actuellement de recul sur la physiopathogénie de ce virus dans la sphère pharyngolaryngée pour tirer la moindre conclusion. Mais les rares cas rapportés nous amènent à rester prudents quant à la gravité potentielle des symptômes laryngés observés.

3.3.1.2. Pharyngite et angine virale

L'angine est une pathologie très répandue avec près de 9 millions de cas par an en France. Elle correspond à une inflammation aiguë d'origine virale ou bactérienne des amygdales palatines (amygdalite aiguë) ou de l'ensemble de la muqueuse oropharyngée (pharyngite aiguë). Les angines virales sont les plus fréquentes, puisqu'elles représentent chez l'enfant de plus de 3 ans 70 % des angines et chez l'adulte jusqu'à 90 % [349] (niveau de preuve 4). Les virus les plus fréquemment impliqués sont l'EBV, les virus parainfluenza, Influenza A et B, le VRS, l'adénovirus, les rhinovirus, le virus coxsackie et l'HSV [350] (niveau de preuve 4).

L'angine virale se manifeste par des signes d'apparition aiguë, mais plus progressifs qu'en cas d'atteinte bactérienne :

- signes généraux, fièvre, troubles digestifs chez l'enfant (douleur abdominale, vomissements, diarrhées) ;
- signes locaux : douleur pharyngée constrictive ou à type de brûlure, odynophagie, otalgie réflexe.

Une atteinte diffuse de l'ensemble des voies respiratoires (rhinite, laryngite, trachéite, bronchite) ou la présence de signes extra-ORL (conjonctivite, éruption cutanée, polyadénopathies, hépatosplénomégalie) sont en faveur d'une angine virale.

Selon l'aspect clinique de l'oropharynx, on classe les angines en différents types ; les formes virales d'angine sont l'angine érythémateuse ou érythémato-pultacée, l'angine pseudomembraneuse et l'angine vésiculeuse. En dehors de l'angine vésiculeuse, une angine bactérienne peut avoir le même aspect qu'une angine virale.

3.3.1.2.1. Angine érythémateuse ou érythémato-pultacée

Il s'agit de la forme d'angine la plus fréquente (80 à 90 % des cas). Les amygdales sont hypertrophiques, érythémateuses. Dans les cas d'angine érythémato-pultacée, on observe également des dépôts blanchâtres sur les amygdales, facilement décollables. L'étiologie est virale chez 60 à 75 % des enfants et 75 à 90 % des adultes. Les agents infectieux en cause sont les rhinovirus, le VRS, les virus influenza et parainfluenza, les adénovirus, l'EBV, les coronavirus et le VIH [349] (niveau de preuve 4).

3.3.1.2.2. Angine pseudomembraneuse

L'angine pseudomembraneuse est caractérisée par la présence d'un enduit blanchâtre ou grisâtre, confluent sur les amygdales. La mononucléose infectieuse (MNI), liée à l'EBV, en est la principale étiologie. L'angine se manifeste alors chez un adolescent ou un adulte jeune, après une période d'incubation de 4 à 6 semaines. Elle s'accompagne d'une asthénie et d'une fièvre prolongées. L'examen clinique retrouve classiquement une angine bilatérale pseudomembraneuse, mais

peut également retrouver une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée. Les fausses membranes sont limitées aux amygdales, n'atteignent pas la luette et restent décollables. On peut également observer un purpura du voile, des adénopathies cervicales bilatérales, une splénomégalie et un exanthème maculopapuleux.

3.3.1.2.3. Angine vésiculeuse

Dans l'angine vésiculeuse, on observe des vésicules sur une muqueuse pharyngée inflammatoire. Après leur rupture, elles laissent place à des ulcérations millimétriques entourées de halos inflammatoires. Elles sont d'origine exclusivement virale et secondaires à des infections par :

- coxsackie : il est responsable de l'herpangine. Elle survient par épidémies, en général estivales chez les enfants de 1 à 7 ans ;
- échovirus ;
- herpèsvirus : dans la primo-infection à HSV, l'angine est associée à une gingivostomatite diffuse.

3.3.1.2.4. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels des angines virales sont nombreux, de l'angine bactérienne (diphtérie, angine de Vincent, chancre syphilitique) à la cause néoplasique (par exemple agranulocytose sur hémopathie maligne, carcinome épidermoïde).

Dans le cas des angines streptococciques, un score clinique de McIsaac inférieur à deux permet, chez l'adulte, d'éliminer ce diagnostic avec une valeur prédictive négative de 95 % et de retenir une étiologie virale [351] (niveau de preuve 4). Chez l'enfant entre 3 et 15 ans, en revanche, aucun score clinique ne permet de différencier une étiologie virale d'une étiologie bactérienne, nécessitant la réalisation systématique d'un test de diagnostic rapide (TDR) du streptocoque du groupe A. Enfin, chez le nourrisson et l'enfant de moins de 3 ans, les angines observées étant rares, le plus souvent d'origine virale, et sans complication par des rhumatismes articulaires aigus, elles sont considérées de principe comme des angines virales.

Devant un tableau de pharyngite traînante avec altération de l'état général, fièvre élevée persistant plus de 5 jours, il faut évoquer une maladie de Kawasaki. D'autres signes évocateurs peuvent être associés : chéilite avec langue framboisée, éruption cutanée polymorphe non vésiculeuse et conjonctivite bilatérale non purulente [352] (niveau de preuve 1).

Enfin, le syndrome PFAPA (fièvre périodique, stomatite aphteuse, pharyngite, adénopathie), également appelé syndrome de Marshall, peut être évoqué devant des épisodes fébriles récurrents associés à une stomatite aphteuse, une pharyngite et des adénopathies cervicales.

3.3.1.2.5. Prise en charge

Du fait de leur caractère bénin, la majorité des angines virales sont prises en charge en ambulatoire. Seules les angines aphagiogènes peuvent nécessiter une hospitalisation pour hydratation et traitement symptomatique intraveineux. Cela s'observe essentiellement dans des cas de MNI ou de primo-infections herpétiques. Le risque de complications locorégionales des angines implique une éducation

claire du patient avec une consigne de reconsulter en cas de symptômes persistant plus de 3 jours, d'apparition d'une aphagie, d'une dyspnée, ou d'une dysphonie.

La prise en charge symptomatique relève en première intention du paracétamol. De manière générale, les AINS sont plus efficaces dans des situations de douleur élevée, par rapport au paracétamol [353] (niveau de preuve 1) [354] (niveau de preuve 3) [355] (niveau de preuve 4). Cependant, ils sont également suspectés de favoriser des complications locorégionales suppurées. Plusieurs études rétrospectives montrent une association entre prise d'AINS et complications des angines [356–358] (niveau de preuve 4), mais aucune étude prospective n'a démontré un lien de causalité.

Face à ces données insuffisantes, l'utilisation des AINS doit rester très prudente. Selon les recommandations de la Société française d'ORL, il est possible d'associer les AINS au paracétamol en cas d'inefficacité de ce dernier sur la douleur [358] (niveau de preuve 4). Leur utilisation doit être limitée dans le temps (au maximum 72 heures) et toute douleur intense persistante doit faire suspecter des complications locorégionales. Chez l'enfant, il faut privilégier l'ibuprofène à partir de 3 mois ou le kétoprofène à partir de 6 mois [358] (niveau de preuve 4).

Les antibiotiques n'ont pas leur place dans la prise en charge de cette pathologie [359] (niveau de preuve 1), ni même les corticoïdes, y compris dans les formes de MNI aphagiante [360] (niveau de preuve 4).

Enfin, l'amygdalectomie peut être proposée en cas :

- d'amygdalite aiguë récidivante : chez l'enfant, au moins 3 épisodes par an pendant 3 ans ou 5 épisodes pendant 2 ans, ou plus de 7 épisodes d'angine dans l'année en cours ;
- d'angine aiguë dyspnéisante au décours d'une MNI.

En revanche, elle n'est pas recommandée en cas de pharyngite récidivante [361] (niveau de preuve 4).

Recommandation 19

Il n'est pas recommandé de prescrire des AINS ou des corticoïdes ou des antibiotiques en cas d'angine virale. (Grade C)

Une grille d'analyse de la littérature [333–361]. (voir **Grille d'analyse de la littérature**)

Angine chez un enfant < 3 ans : traitement de première intention

- Pas d'antibiothérapie
- Pas de test de diagnostic rapide (TDR)

N.B. : l'angine à streptocoque β -hémolytique du groupe A est plus rare et ne se complique pas de complication immunologique. Modifier le diagnostic en angine virale.
Source : HAS, Mémo Infections respiratoires hautes, mai 2015.

Angine virale chez un adulte (> 15 ans) : traitement de première intention

Devant une angine érythémateuse ou érythémato-pultacée :

- pratiquer un test de diagnostic rapide (TDR) chez les adultes ayant un score de McIsaac ≥ 2 * 1
- un TDR négatif ne justifie pas de contrôle supplémentaire par culture, ni de traitement antibiotique

* Score de McIsaac : fièvre > 38 °C = 1 ; absence de toux = 1 ; adenopathies cervicales sensibles = 1 ; atteinte amygdalienne (volume ou exsudat) = 1 ; âge 15–44 ans = 0 ; âge ≥ 45 ans = -1.

Source : HAS, Mémo Infections respiratoires hautes, mai 2015.

3.3.2. Mononucléose infectieuse

La mononucléose infectieuse (MNI) est une maladie virale au virus d'Epstein-Barr (EBV) issu de la famille des Herpesviridae et dont le mode de transmission est les sécrétions salivaires et pharyngées. La période d'incubation de ce virus est estimée entre 3 et 6 semaines.

La manifestation clinique habituelle d'une MNI est une angine fébrile, souvent aphagante.

Devant une angine érythémato-pultacée avec des adénopathies, comment différencier une angine streptococcique d'une angine virale ?

Lorsqu'un patient présente une angine aiguë, les recommandations internationales ainsi que la Haute autorité de santé recommandent la pratique du test de diagnostic rapide (TDR) selon le score de McIsaac [362] (niveau de preuve 1) et selon l'âge (encadrés 23.1 et 23.2). L'objectif est de diagnostiquer en priorité les angines d'origine streptococcique qui justifient la mise en route d'un traitement antibiotique [363] (niveau de preuve 1).

Lorsque le score de McIsaac ou le TDR élimine une origine streptococcique, l'angine est alors considérée comme d'origine virale. Lors d'une MNI, l'angine peut prendre toutes les formes classiques (érythémato-pultacée, pseudomembraneuse ou ulcéronécrotique dans de rares cas) et est souvent associée à des pétéchies du voile du palais. D'autres symptômes sont également observés avec une fréquence variable : des adénopathies cervicales (80 %), une fatigue marquée (70 %), une rhinopharyngite (65 %), des céphalées (50 %), de la fièvre (47 %) et des douleurs musculaires (45 %). Une cytolysé hépatique est détectée sur le bilan biologique sanguin dans 75 % des cas [364] (niveau de preuve 1). Il existe classiquement une hépatosplénomégalie. L'angine peut parfois prendre des formes plus graves selon la littérature [365, 366] (niveau de preuve 4), comme dans l'étude rétrospective plus récente d'Ahmad et Anari [367] (niveau de preuve 4) où la MNI est décelée chez des patients présentant un phlegmon péri-amygdalien dans 4 % des cas.

3.3.2.1. Confirmer une angine à EBV : identification par PCR, sérologie virale ou MNI-Test ?

3.3.2.1.1. Identification par PCR

La détection par technique de PCR de l'ADN de l'EBV dans les sécrétions salivaires chez les patients présentant une angine n'a que peu d'intérêt. En effet, 90 % des patients de plus de 30 ans présentent une immunité acquise à EBV et excrètent des particules virales de façon régulière. Ainsi, ce test ne permet pas, en cas d'angine avec fièvre, de déterminer s'il s'agit d'une primo-infection virale ou d'une réactivation virale qui coïnciderait avec un autre germe [364] (niveau de preuve 1).

Recommandation 20

Il n'est pas recommandé en cas d'angine de réaliser un écouvillonnage pharyngé à la recherche de l'EBV. (Grade A)

3.3.2.1.2. Monospot-test (MNI-test)

La deuxième méthode de confirmation immunitaire est le MNI-test (mononucleous infection test) ou Monospot-Test. Ce test se fonde sur l'agglutination des globules rouges hétérologues (bovins ou équins) par les IgM anti-EBV présentes dans un échantillon de sang ou de plasma d'un patient en cours de primo-infection EBV comparé à un témoin non infecté (décrite par Paul et Bunnell en 1932). L'avantage principal de ce test est la facilité de réalisation, par prélèvement d'une goutte de sang au bout du doigt, ainsi que son faible coût. Ce test permet par ailleurs d'avoir un résultat rapide en quelques minutes.

Sa principale limite reste la trop faible sensibilité et sa valeur prédictive négative médiocre, notamment chez les enfants, qui peut descendre à 70 % selon l'étude de Marshall-Andon et celle de Stuempfig [368] (niveau de preuve 1) [369] (niveau de preuve 2). Plusieurs revues de littérature soulignent également cet aspect [364] (niveau de preuve 1) [370] (niveau de preuve 1). Chez les adolescents, le MNI-test a une spécificité plus élevée et une bonne sensibilité dans la détection d'une primo-infection à EBV. À tout âge, ce test peut se révéler positif en cas d'autres infections virales fréquentes, mais ne se positive pas en cas d'infection bactérienne.

3.3.2.1.3. Sérologie virale

Devant une suspicion de MNI, la sérologie virale spécifique de l'EBV permet de confirmer le diagnostic en première intention [364, 368, 370] (niveau de preuve 1). Elle est recommandée dans plusieurs pays en première intention devant la suspicion d'angine à MNI [364] (niveau de preuve 1). Cette méthode consiste en la détection par immunofluorescence ou ELISA des IgM et IgG dirigées contre l'antigène viral de la capsid (IgM et IgG anti-VCA) ainsi que des antigènes nucléaires d'EBV (anti-EBNA) et parfois des antigènes précoces (early antigen ou anti-EA). Sa fiabilité et son interprétation en font un examen de choix. Par ailleurs, la sérologie présente l'avantage de déterminer de façon précise le stade de l'infection, comme précisé dans le tableau 23.8.

L'écueil principal des sérologies sanguines reste la durée d'interprétation des résultats ainsi que l'opportunité du moment du prélèvement, puisque le pic de

positivité se situe entre 2 et 6 semaines après le début des manifestations cliniques [364, 368] (niveau de preuve 1). Cela peut exposer à des complications en cas de mise en route tardive du traitement ou, à l'inverse, de prise en charge préemptive par une antibiothérapie non adaptée.

Recommandation 21

En cas de suspicion de MNI devant une angine, il est recommandé de réaliser une sérologie EBV en première intention. (Grade A)

L'utilisation du MNI-test peut être une alternative pratique pour orienter rapidement le diagnostic, mais sa faible sensibilité ne permet pas de le recommander comme examen de choix devant une angine avec fièvre et des adénopathies chez les sujets jeunes. (Grade A)

Tableau 8 Interprétation de la sérologie virale du virus d'Epstein-Barr (EBV) en fonction du stade de l'infection.

| | IgM anti-VCA | IgG anti-VCA | Anti-EA | Anti-EBNA |
|----------------------------------|--------------|--------------|---------|-----------|
| Primo-infection à EBV | + | + | ± | – |
| Infection ancienne à EBV | – | + | – | + |
| Infection chronique active à EBV | ± | +++ | +++ | ± |
| Réactivation d'EBV | ± | ++ | ++ | ± |
| Négative | – | – | – | – |

3.3.2.2. Intérêt de la numération-formule sanguine

Comme son nom l'indique, la mononucléose infectieuse présente comme particularité biologique la présence d'une lymphocytose à la numération-formule sanguine (NFS) correspondant à de grands lymphocytes mononucléés au frottis sanguin. Historiquement, cette maladie a été décrite en 1920 par Sprunt et Evans [371] devant cet aspect hématologique caractéristique avant même que la maladie ne soit imputée à l'EBV en 1966 par Henle [372]. Dans l'étude rétrospective d'Ahmad en 2010, une mononucléose sanguine est retrouvée dans 85 % des cas rétrospectivement chez les patients admis pour une angine aphagiante, ou un phlegmon péri-amygdalien, liée à EBV [367] (niveau de preuve 4).

Dans une étude sur 500 cas de MNI en 1975, Hoagland a établi des critères diagnostiques fondés sur la NFS [373] (niveau de preuve 2). Cette étude précise qu'en cas de l'association d'une angine, d'une fièvre et d'adénopathies, le diagnostic de MNI peut être confirmé si la NFS retrouve plus de 50 % d'éléments mononucléés sur le frottis sanguin (50 % de lymphocytes et 10 % de monocytes) et si le Monospot (Paul et Bunnell) est positif.

Une étude rétrospective comparative sur 1000 cas de Lennon et al. suggère même que le calcul du ratio de lymphocytes/leucocytes sur la NFS pourrait servir de diagnostic en retrouvant une différence statistiquement significative entre le ratio des lymphocytes chez les patients avec un Monospot positif (n = 500) et Monospot négatif (n = 500). Dans cette même étude, 1 patient sur 7 ne serait pas diagnostiqué correctement si la NFS était utilisée comme seul critère en l'absence de Monospot positif [374] (niveau de preuve 2).

Une grille d'analyse de la littérature [362–374]. (Voir **Grille d'analyse de la littérature**)

4. Paralysies laryngées

4.1. Introduction

Les paralysies laryngées résultent d'un défaut d'innervation des muscles laryngés. Ces paralysies peuvent survenir à tout âge, quel que soit le sexe, et les étiologies sont variées.

Les mouvements laryngés sont la conséquence d'une mise en action coordonnée de plusieurs muscles dont l'innervation est assurée de chaque côté par le dixième nerf crânien, le nerf vague, de façon homolatérale.

En quittant les noyaux ambigu et rétrofacial, les axones moteurs forment le nerf vague à la sortie du tronc cérébral [375]. Le nerf vague quitte la base du crâne par le foramen jugulaire, puis donne le nerf laryngé supérieur au pôle inférieur du ganglion plexiforme. Le nerf laryngé supérieur chemine alors jusqu'au larynx et sa branche externe innerve les deux chefs musculaires du muscle cricothyroïdien.

Le nerf vague continue son trajet cervical puis, à gauche, descend dans le thorax jusqu'à la crosse de l'aorte. Le nerf laryngé récurrent (ou inférieur) naît alors et sous-croise l'aorte pour remonter dans l'angle trachéo-œsophagien. À droite, le nerf laryngé récurrent sous-croise l'artère sous-clavière, puis remonte dans l'angle trachéo-œsophagien vers le larynx. Chaque nerf laryngé récurrent permet l'innervation motrice homolatérale des muscles laryngés intrinsèques : crico-aryténoïdien postérieur, crico-aryténoïdien latéral, interaryténoïdien, thyro-aryténoïdien.

Les paralysies laryngées peuvent être uni- ou bilatérales. Les étiologies sont donc variées, car concernent toutes les causes d'atteintes du nerf vague ou de ses branches motrices :

- néoplasies ;
- traumatismes ;
- iatrogènes : chirurgie, intubation, etc. ;
- atteinte vasculaire du tronc cérébral ;
- neurologiques (poliomyélite, sclérose latérale amyotrophique, etc.).

Parfois, après un bilan clinique et morphologique radiologique complet (scanner ou IRM cervicothoracique avec injection), aucune cause citée ci-dessus n'est retrouvée et un diagnostic de paralysie laryngée «idiopathique» est posé. Selon les séries, ce taux de paralysie laryngée idiopathique peut monter jusqu'à 31 % [376].

Néanmoins, une cause virale doit être évoquée dans ce cas de figure. En effet, il existe dans la littérature plusieurs descriptions de paralysies laryngées induites par le CMV, les HSV-1 et 2, le VZV et l'EBV principalement.

4.2. Virus varicelle-zona (VZV)

Le syndrome de Ramsay-Hunt est causé par la réactivation du VZV. Habituellement, il se traduit cliniquement par une éruption cutanée dans la zone de Ramsay-Hunt, une paralysie faciale et des signes cochléo-vestibulaires.

Dans une large série de 615 patients présentant un syndrome de Ramsay-Hunt, Kim et al. ont trouvé chez 11 (1,8 %) des patients une atteinte concomitante d'autres paires crâniennes [377].

Plusieurs études trouvent une atteinte concomitante des nerfs XII ou X dans le cadre d'une infection virale à VZV [377–382].

Dans leur étude, Chitose et al. étudient la relation entre le VZV et la paralysie laryngée idiopathique chez 5 patients. Dans tous les cas, des changements significatifs dans les taux sériques d'anticorps contre le VZV ont été observés. Des examens radiologiques en vidéofluoroscopie ont permis d'évaluer la gravité de la dysphagie : l'élévation laryngée et la contraction des muscles constricteurs pharyngés étaient diminuées. Les 5 patients ont été traités par antiviraux (aciclovir 4 g/j et prednisolone 30 mg/j pendant 12 jours). Une récupération de la paralysie laryngée est survenue totalement entre 1 et 8 semaines pour 3 patients et au bout de 6 mois pour 2 patients chez qui le traitement a été mis en route plus d'un mois après le début des symptômes [383].

Dans une étude réalisée par Sun et al., un cas atypique de syndrome de Ramsay-Hunt a été décrit chez un patient diabétique qui impliquait les nerfs crâniens V, VII, VIII et XII [384]. Le patient a été traité par antiviraux, antibiotiques et médecine traditionnelle chinoise. Après 3 mois de traitement, la récupération a été totale.

Fujiwara et al. rapportent un cas de patient présentant une paralysie de la corde vocale gauche associée à une paralysie faciale gauche et un signe du rideau. Une sérologie avait retrouvé une infection active par VZV. Un traitement par aciclovir (750 mg/j en IV pendant 7 jours) associé à 60 mg/j de prednisolone pendant 5 jours a été administré ; 8 jours après début du traitement, il existait une remobilisation de la corde vocale avec mobilité normale retrouvée au bout de 6 semaines. Un test ELISA a été réalisé aux 1er et 15e jours pour la détection d'anticorps anti-VZV et HSV. Le test ELISA était négatif au premier examen pour les IgM du VZV, puis une légère élévation était observée (1,10, négatif < 0,80). Les résultats pour les IgG du VZV ont connu une augmentation significative, passant de 10,5 à plus de 128.

À partir de ces résultats, les auteurs ont établi un diagnostic de réactivation du VZV, d'autant que les sérologies HSV sont toutes revenues négatives [385].

Dans une revue de la littérature, Rasmussen et al. retrouvent que le taux de récupération totale est de 67,7 à 82,9 % dans les syndromes de Ramsay-Hunt isolés [376]. Cependant, lorsque plusieurs nerfs crâniens sont impliqués, le taux de récupération descend à 27,3 % [386].

Le taux de guérison semble cependant plus favorable pour la paralysie des cordes vocales. Dans une étude traitant de 8 patients atteints du syndrome de Ramsay-Hunt avec atteinte multiple des nerfs crâniens, dont le X, et paralysie des cordes vocales, cinq de ces patients ont présenté un rétablissement complet, soit 62,5 % [386].

D'après les auteurs, l'inflammation du ganglion plexiforme pourrait être la cause du syndrome de Ramsay-Hunt. Puis, deux théories expliqueraient la propagation virale dans la littérature : soit le virus se propage le long des nerfs, soit il passe dans la circulation via l'artère carotide [377, 387]. Ces théories physiopathologiques sont néanmoins peu explorées dans la littérature.

4.3. Herpès simplex virus (HSV)

Les paralysies laryngées secondaires à une infection à HSV sont rares. Néanmoins, il existe quelques descriptions de cas, dont la plus ancienne remonte à 1979.

Magnussen et al. rapportent le cas d'un patient de 61 ans qui a présenté un syndrome pseudogrippal avec paralysie laryngée bilatérale. Un large bilan étiologique écartait un syndrome de Guillain-Barré, une sclérose en plaques, une encéphalite du tronc cérébral, une myasthénie, une encéphalopathie métabolique, une poliomyélite, une diphtérie, un botulisme, une tumeur, une vascularite ou une compression extrinsèque des nerfs. Le patient a retrouvé une mobilité laryngée spontanément et, finalement, la seule anomalie biologique dans le bilan était une séroconversion à HSV [388].

En 1990, Flowers et al. rapportent le cas d'une patiente de 85 ans présentant une forme différente. En effet, cette patiente a présenté un syndrome pseudogrippal avec dysphonie et douleurs pharyngées. L'examen clinique retrouvait des lésions muqueuses au niveau laryngé avec paralysie laryngée droite. Des biopsies ont été réalisées retrouvant des inclusions intranucléaires compatibles avec une infection à HSV. Malgré un traitement antiviral par aciclovir, la patiente n'a pas récupéré de mobilité laryngée plusieurs mois après l'infection.

Il semble donc admis dans la littérature que l'HSV puisse induire des atteintes du X ou des nerfs récurrents.

D'autres articles plus récents confirment cela ; Dupuch et al., notamment, rapportent le cas d'un homme de 63 ans ayant présenté une gingivostomatite, puis 2 semaines après une paralysie laryngée bilatérale en adduction. La sérologie HSV était positive pour les IgM et les IgG, en faveur d'une infection récente. Les autres sérologies virales montraient des infections anciennes (VZV, CMV) ou étaient négatives. Une PCR réalisée sur le LCR était positive pour HSV-1. Le diagnostic a alors été confirmé pour une infection à HSV-1. Un traitement par aciclovir (IV) 10 mg/kg pendant 8 jours a été administré pour 21 jours ; une remobilisation laryngée a été observée partiellement à 10 jours et totalement à 3 mois [389].

Dans une autre publication, Pou et al. rapportent encore l'efficacité de l'aciclovir dans le traitement d'une paralysie laryngée induite par HSV, 1000 mg/j pendant 4 semaines. Dans ce cas, un électromyogramme (EMG) avait été réalisé montrant des potentiels de fibrillation au repos, indiquant une lésion nerveuse périphérique [390].

Enfin, la physiopathologie de cette atteinte laryngée demeure incertaine. En effet, l'atteinte inflammatoire du larynx n'est pas toujours présente. Par ailleurs, la présence d'HSV dans le LCR ne concorde pas avec l'examen neurologique clinique et radiologique, souvent normal, excluant une encéphalite herpétique.

Néanmoins, des arguments persistent pour évoquer un lien entre infection à HSV et paralysie laryngée, d'autant que la récupération semble débiter au bout de quelques jours de traitement antiviral.

4.4. Cytomégalovirus (CMV)

Les infections à CMV peuvent causer de multiples symptômes, comme une œsophagite, une colite, une hépatite. Une pharyngolaryngite à CMV est un événement peu décrit dans la littérature [391].

Ueha et al. décrivent le cas d'un patient de 83 ans admis en urgence pour dyspnée, odynophagie et dysphagie. L'examen laryngé retrouvait une paralysie laryngée bilatérale avec un aspect de pharyngite. Le patient a bénéficié d'une trachéotomie en urgence, puis des biopsies ont été réalisées au niveau laryngé et hypopharyngé,

car il existait un ulcère suspect. Le résultat anatomopathologique trouvait une inflammation majeure sans caractère suspect. Un traitement par inhibiteurs de la pompe à protons et antibiotiques a été mis en œuvre, mais devant l'absence d'amélioration, de nouvelles biopsies ont été réalisées, retrouvant des inclusions intranucléaires et intracytoplasmiques ainsi qu'un immunomarquage positif pour le CMV. Un traitement par ganciclovir IV a été instauré, permettant une résolution des symptômes pharyngés, mais sur le plan laryngé, le patient n'a pas récupéré de mobilité laryngée gauche. À droite, de légers mouvements étaient observés. Un EMG laryngé tardif à 3 ans a confirmé la paralysie gauche, mais à droite aucune anomalie n'était notée. Ce résultat suggère, selon les auteurs, que le CMV pourrait entraîner une inflammation, puis une fixation de l'articulation cricothyroïdienne [392].

La littérature est pauvre concernant les paralysies laryngées dues au CMV, mais il existe quelques autres articles. Marie et al. rapportent le cas d'un jeune patient avec paralysie laryngée étiquetée post-intubation, mais avec une séroconversion pour le CMV [393].

De La Blanchardière et al. décrivent également un cas, celui d'un patient infecté par le VIH présentant une neuropathie multiple avec cliniquement une immobilité laryngée gauche. Le diagnostic a été posé sur des biopsies neuromusculaires retrouvant des inclusions CMV typiques. L'amélioration clinique était totale après traitement antiviral par foscarnet et ganciclovir [394].

Un autre cas de patient immunodéprimé a été décrit en 1989 par Small et al. Une paralysie laryngée gauche avait été découverte suite à des épisodes de fausses routes et de dysphonie. Le patient était traité par ganciclovir pour un tableau de diarrhées et de neuropathie sensitive induites par le CMV, confirmé par des biopsies digestives. Le patient, décédé rapidement d'une pneumocystose, a été autopsié et l'examen post-mortem du nerf laryngé inférieur gauche a retrouvé des inclusions CMV typiques [395].

4.5. Virus d'Epstein-Barr (EBV)

La paralysie d'une ou de plusieurs paires crâniennes est la complication neurologique la plus décrite de l'infection à l'EBV. Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus : œdème, lésion de la myéline, atteinte virale directe du tissu nerveux, réponse immunologique, etc.

L'association d'une paralysie laryngée et d'une primo-infection à EBV a été décrite pour la première fois en 1996 chez un enfant de 11 ans. Cet enfant présentait une paralysie laryngée bilatérale en abduction alors qu'une sérologie EBV montrait la présence d'IgG et d'IgM. Le reste du bilan clinicoradiologique écartait toute autre cause de paralysie laryngée. Après traitement prolongé par corticoïdes, l'enfant avait retrouvé une mobilité laryngée normale.

Une autre description est publiée par Johns et al. qui rapportent le cas d'une patiente de 18 ans présentant une mononucléose. Cinq jours après le diagnostic biologique, la patiente a présenté une dysphonie et une hypomobilité de la langue. À l'examen, il existait une latérodéviation gauche de la langue et une paralysie laryngée gauche. Le tableau clinique évoquait une atteinte concomitante des nerfs X et XII gauches. Après un bilan clinique, biologique et radiologique écartant les autres causes, les auteurs ont attribué les symptômes à une infection par EBV. À 7 mois, la patiente avait retrouvé une mobilité normale au niveau lingual et laryngé [396].

4.6. Conclusion

Une revue de la littérature permet de constater qu'il existe un certain nombre de publications faisant le lien entre une paralysie laryngée et une infection virale par VZV, HSV, CMV, EBV. Ce lien peut être établi grâce aux sérologies montrant des séroconversions ou encore parfois par une analyse anatomopathologique de la muqueuse laryngée. Néanmoins, ce lien ne peut être évoqué qu'après la réalisation d'un bilan clinicoradiologique complet de la paralysie laryngée pour écarter toute autre cause. Certains diagnostics de paralysie laryngée «idiopathique» pourraient alors être discutés.

5. Adénopathies cervicales

Les adénopathies cervicales sont un motif de consultation très fréquent chez les adultes et les enfants. Les causes sont multiples et comprennent aussi bien des étiologies bénignes (maladies infectieuses ou inflammatoires), largement majoritaires tout particulièrement chez les enfants, que malignes (hémopathies, métastases). Les voies aériennes supérieures constituant l'une des principales voies d'entrée des virus, la localisation cervicale des adénopathies d'origine virale est prédominante [398] (niveau de preuve 2).

5.1. Orientation clinique

L'interrogatoire et l'examen clinique constituent les attitudes pertinentes chez les enfants, permettant très souvent d'orienter d'emblée vers une étiologie ou d'éliminer certaines causes [398] (accord professionnel).

5.1.1. Contexte

L'orientation étiologique ne sera pas la même en fonction de certaines caractéristiques cliniques :

- adénopathie unique (donc a priori non virale) ou lymphadénopathies multiples ;
- caractère aigu ou chronique ;
- contexte infectieux évident ou pas ;
- porte d'entrée (traumatisme, piqûre, morsure, etc.) ;
- association avec des signes généraux : amaigrissement, fièvre au long cours, sueurs nocturnes ;
- âge : plus de 40 ans ou chez l'enfant ;
- conduites à risque : alcoolo-tabagisme, rapports sexuels non protégés, etc.

5.1.2. Examen clinique

Outre l'examen ORL locorégional complet, la palpation des aires ganglionnaires cervicales doit être minutieuse, en précisant : le siège des adénopathies, leur dimension (notamment plus de 1,5 cm) et leur nombre. Ces signes d'examen doivent être rapportés sur un schéma daté. D'autres caractéristiques doivent être notées comme la consistance (molle, habituellement bénigne, ou très ferme, voire pierreuse, dans les causes malignes), l'infiltration cutanée ou l'adhérence aux plans profonds [399] (accord professionnel).

Par ailleurs, cet examen doit rechercher aussi d'autres localisations comme les aires axillaires ou inguinales ainsi qu'une hépato ou splénomégalie. Enfin, d'autres signes doivent attirer l'attention comme l'atteinte fonctionnelle des nerfs crâniens (notamment paralysie faciale, linguale ou laryngée).

5.1.3. Examens complémentaires

Lorsqu'on suspecte une origine virale banale sur des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, on pourrait se poser la question de la pertinence d'examens complémentaires, surtout chez des enfants. Dans le cas contraire, ceux-ci comportent le plus souvent un bilan biologique et si besoin radiologique avec plus particulièrement :

- NFS et CRP ;
- intradermoréaction (IDR) à la tuberculine à la recherche d'une tuberculose;
- sérologies virales orientées par l'examen clinique (EBV, CMV, VIH, etc.) ;
- radiographie pulmonaire (syndrome médiastinal, opacité pulmonaire, etc.);
- échographie cervicale : taille, forme, localisation de l'adénopathie, vascularisation (Doppler) et examen des autres structures cervicales (thyroïde, vaisseaux, glandes salivaires).

5.2. Étiologies

5.2.1. Arbre décisionnel

L'arbre décisionnel de la Figure 12 précise l'orientation étiologique devant une adénopathie cervicale

Les adénopathies virales n'interviennent que comme diagnostic différentiel des autres causes dont la présentation clinique est habituellement bien plus spécifique (évidence clinique). Particulièrement chez les enfants, l'existence de polyadénopathies cervicales est retrouvée chez près de 90 % des enfants de 4 à 8 ans, et touche près d'un tiers des cas sans signification pathologique dès lors que celles-ci ne dépassent pas 1,5 cm [397] (niveau de preuve 2), [398] (accord professionnel).

Habituellement, les lymphadénopathies réactionnelles chez l'enfant régressent en quelques jours. Il ne semble pas exister de données analogues chez l'adulte.

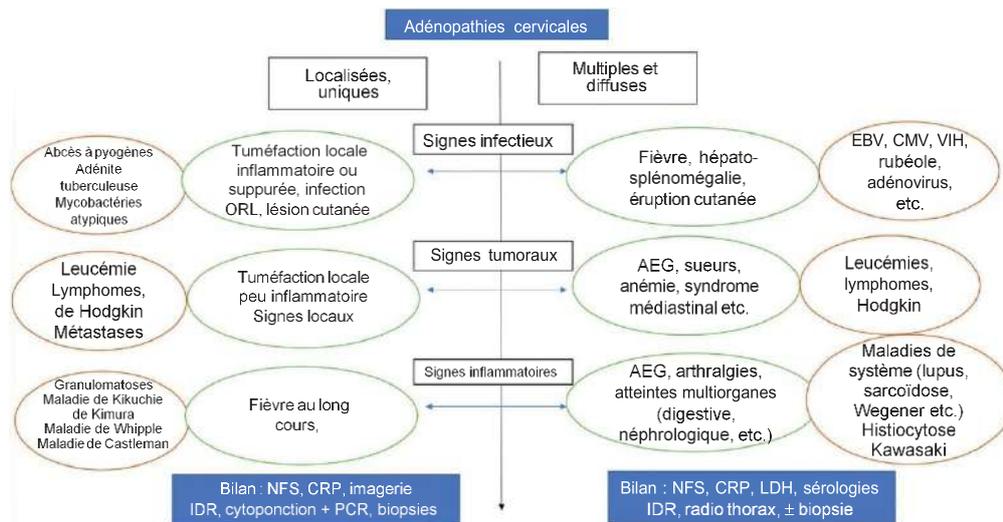


Figure 12 : Arbre décisionnel : orientation étiologique devant une adénopathie cervicale. AEG : altération de l'état général.

Recommandation 22

Il n'est pas recommandé, devant une adénopathie cervicale, de prescrire un traitement antibiotique d'épreuve en l'absence de signes cliniques ou biologiques en faveur d'une infection bactérienne. (Accord professionnel)

5.2.2. Causes virales

Les infections virales sont extrêmement fréquentes et une cause majeure d'adénopathies cervicales souvent multiples. Elles constituent un diagnostic d'élimination. Nous décrivons en détail les principaux virus donnant des manifestations caractéristiques.

5.2.2.1. Virus d'Epstein-Barr (EBV)

L'EBV est responsable de la mononucléose infectieuse. C'est un virus à ADN de la famille des Herpesviridae. Il s'agit d'une affection fréquente touchant plus souvent les enfants, les adolescents et les adultes jeunes. Environ 15 % des cas de polyadénopathies cervicales dans cette tranche d'âge sont liés à l'infection à EBV [400, 401] (niveau de preuve 2). La contamination est essentiellement salivaire («maladie du baiser» chez les adolescents). Le tableau clinique associe une angine pouvant prendre tous les aspects depuis la pharyngite érythémateuse à l'angine pseudomembraneuse, une fièvre en plateau à 39–40 °C avec une asthénie souvent importante, des polyadénopathies cervicales bilatérales souvent douloureuses et volumineuses jamais abcédées. Il s'y associe volontiers une hépatosplénomégalie et parfois une éruption cutanée morbilliforme favorisée par la prise d'amoxicilline.

Devant ce tableau typique, la mise en évidence d'un syndrome mononucléosique et la sérologie EBV (plus que le MNI-test) permettent de confirmer le diagnostic. Les formes très sévères et dysphagiantes peuvent nécessiter une hospitalisation pour traiter une éventuelle déshydratation. Certaines formes peuvent être dyspnéisantes chez les jeunes enfants par hypertrophie amygdalienne et nécessiter un traitement corticoïde et parfois une amygdalectomie en semi-urgence. La guérison est le plus souvent obtenue de façon spontanée en quelques semaines et une asthénie résiduelle est fréquente chez les adolescents et jeunes adultes.

5.2.2.2. Cytomégalovirus (CMV)

Le CMV est un virus à ADN de la famille des Herpesviridae touchant volontiers les enfants jeunes, les sujets immunodéprimés et les femmes jeunes. Le tableau ressemble à celui de la MNI, mais les signes locaux sont moins prononcés et les adénopathies de plus petite taille. Il s'agit de la deuxième cause de polyadénopathie d'origine virale chez l'enfant et l'adolescent [401] (niveau de preuve 2). La principale cause de gravité concerne les sujets immunodéprimés et le risque d'infection materno-fœtale, d'autant plus sévère que la contamination est à un stade précoce de la grossesse. Le diagnostic repose sur la détection du virus dans le sang et les urines ainsi que sur la sérologie, mais celles-ci ne permettent pas toujours de faire la différence entre une primo-infection et une réactivation lors d'une grossesse.

5.2.2.3. VIH

Il s'agit d'un lentivirus à ARN de la famille des Retroviridae. Après infection, le virus reste silencieux pendant une longue période ou peut être responsable dans la moitié des cas d'un syndrome viral non spécifique associant une fièvre, une pharyngite, des polyadénopathies cervicales, surtout postérieures et latérales, une asthénie et parfois une éruption cutanée ou une diarrhée. Il peut exister un syndrome mononucléosique ressemblant à la MNI ou au CMV. La sérologie se positive après quelques semaines, puis il s'ensuit une période de silence liée au taux de lymphocytes CD4. En dessous d'un certain seuil (< 200/mm³), les manifestations constituent la maladie sida. Au cours de l'évolution dans la période silencieuse, le syndrome de lymphadénopathies persistantes est fréquent et comporte de multiples adénopathies de petite taille, non douloureuses, présentes dans plusieurs territoires (sauf inguinal) et pendant au moins 3 mois. En cas d'adénopathies de taille croissante et de caractère inflammatoire ou douloureux, il faudra évoquer une infection opportuniste, particulièrement à mycobactérie, ou une transformation lymphomateuse.

5.2.2.4. Infection à HHV-8 (human herpes virus 8)

Cette infection constitue une entité particulière avec une responsabilité récemment admise dans les cas de la maladie de Castleman dite multicentrique, avec des adénopathies multiples correspondant à près de 50 % des cas de maladie de Castleman et habituellement associées à l'infection au VIH. Les autres cas de maladie de Castleman multicentrique et ceux de maladie monocentrique, habituellement VIH et HHV-8 négatives, demeurent de cause inconnue [402] (accord professionnel).

5.2.2.5. Rubéole (virus de la rubéole)

La vaccination des jeunes enfants a permis une diminution importante de la maladie, mais des foyers résiduels apparaissent régulièrement, occasionnant des formes souvent asymptomatiques chez 50 % des enfants. Dans les autres cas, la maladie entraîne principalement une éruption cutanée, une conjonctivite et des adénopathies cervicales caractéristiques, car souvent rétro-auriculaires. La maladie guérit sans séquelles chez l'enfant, mais il existe un risque important d'infection materno-fœtale chez les femmes enceintes (environ 5 cas par an en France).

5.2.2.6. Autres virus

Adénovirus, rhinovirus, parvovirus, etc. peuvent entraîner des adénopathies cervicales non spécifiques.

5.3. Conclusion

L'origine virale des adénopathies cervicales est la cause la plus fréquente chez l'enfant et probablement chez l'adulte, mais il existe peu de données. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Aucun traitement n'est nécessaire.

Recommandation 23

Il est recommandé, devant une adénopathie mesurant plus de 1,5 cm, et ne régressant pas en quelques semaines, de remettre en question le diagnostic d'adénopathie virale et d'évoquer, notamment chez l'adulte, une étiologie maligne. (Accord professionnel)

6. Virus et pathologie salivaire

6.1. Introduction

Les rapports entre les glandes salivaires principales et les virus peuvent être abordés sous deux aspects.

- Le virus peut infecter la glande salivaire elle-même à l'inflammation voire la destruction de son tissu mixte acinaire et canalaire, responsable de complications secondaires (type VIH).
- Dans d'autres cas la sécrétion de salive sans atteinte parenchymateuse est un vecteur contaminant viral ou le témoin d'infections virales présentes ou passées (type SARS-CoV-2, hépatite B, Herpesviridae).

Les infections des glandes salivaires peuvent être en rapport avec une pathologie générale (oreillons, infection par le VIH, etc.) ou avec une pathologie locale (lithiase ou sténose sur pathologie salivaire chronique).

Ces manifestations peuvent évoluer sur un mode aigu (virales, bactériennes, lithiasiques) ou chronique récidivant. Toute stagnation favorisée par le ralentissement de la sécrétion salivaire et tout obstacle à l'excrétion de la salive favorisent l'apparition d'infections qui peuvent se propager aux glandes salivaires par voie canalaire ascendante, à partir de germes présents dans la cavité buccale. Parfois, l'infection peut atteindre les glandes salivaires par voie hématogène ou s'étendre à une glande salivaire à partir d'un processus de voisinage.

Les infections salivaires d'origine virale sont le plus souvent bilatérales puisqu'elles proviennent de cause systémique.

6.2. Principale atteinte virale des glandes salivaires : les oreillons

6.2.1. Historique

Les oreillons sont une maladie virale très contagieuse due au virus ourlien dont le réservoir est strictement humain. Les oreillons font partie des maladies les plus anciennes qui aient affecté l'ensemble de la population. Au Ve siècle avant Jésus

Christ, Hippocrate a été le premier à décrire une épidémie causée par une maladie provoquant un gonflement douloureux diffus et transitoire des glandes.

Le nom de cette maladie provient de l'inflammation des glandes parotides (parotidite) situées au niveau du cou «sous les oreilles». L'origine virale a été mise en évidence par des médecins américains en 1934. Les enfants en âge scolaire sont les principales victimes de cette maladie, mais elle peut être contractée à tout âge [403].

Autrefois principale cause des parotidites aiguës chez l'enfant, l'instauration de la vaccination (vaccin ROR) a presque complètement fait disparaître les formes infantiles. Le vaccin anti-ourlien existe depuis 1968. La prévention est fondée sur la vaccination, conseillée durant l'enfance et obligatoire en France depuis 2018. On recommande deux doses de vaccins, la première à 12 mois et la seconde au cours de la deuxième année. Le taux de couverture vaccinale dépasse les 95 % dans les pays industrialisés, entraînant une réduction du même ordre de l'incidence de la maladie [404].

6.2.2. Physiopathologie

Le virus des oreillons appartient à la famille des Paramyxoviridae, genre Rubulavirus. C'est un virus ARN monocaténaire, dont l'être humain est le réservoir naturel. Avant l'introduction de la vaccination systématique des enfants, les épidémies du virus des oreillons survenaient surtout en hiver et au printemps. La transmission du virus a lieu par voie aérienne par l'intermédiaire de gouttelettes de salive.

6.2.3. Clinique

Actuellement, le diagnostic reste clinique dans la plupart des cas [405]. L'incubation dure environ 3 semaines (15 à 24 jours), avec réplication virale dans la muqueuse respiratoire puis dans le sang. Le virus est excrété dans les urines et la salive.

Après contagion, la phase d'invasion, de courte durée, se manifeste par une fièvre, un malaise, des otalgies. L'examen peut retrouver alors une douleur lors de la pression des glandes parotides. On retrouve une rougeur à l'ostium du conduit parotidien et des adénopathies.

La période d'état, qui dure environ une semaine, est marquée par une fièvre accompagnée de céphalées, d'une douleur irradiant vers les oreilles et de dysphagie ou d'odynophagie. La maladie confère une immunité durable. Ainsi, un second épisode de parotidite aiguë chez l'enfant élimine ce diagnostic et fait évoquer un autre diagnostic (parotidite récurrente juvénile, essentiellement).

6.2.4. Paraclinique

Le diagnostic des oreillons est essentiellement clinique ; toutefois, sont parfois observées une amylasémie élevée à > 100 U/l (qu'il y ait ou non atteinte pancréatique) ainsi qu'une leucopénie et une neutropénie sans autre anomalie de la formule sanguine [405].

En cas de méningite, la ponction lombaire ramène un liquide clair «eau de roche» et son analyse montre un nombre de lymphocytes augmenté.

Chez les patients présentant des symptômes classiques typiques d'oreillons (atteinte des glandes salivaires ou âge pédiatrique), la confirmation diagnostique

en laboratoire n'est pas nécessaire. En revanche, chez les patients avec une présentation clinique atypique (atteinte extrasalivaire ou patient âgé), la réalisation de sérologie avec dosage des anticorps IgG et IgM devrait être effectuée en première intention. Un deuxième échantillon de sérum en phase de convalescence devrait être extrait environ 2 à 3 semaines après le prélèvement du premier. Une augmentation de 4 fois ou plus du titre des IgG est considérée comme suffisante pour poser le diagnostic des oreillons. Au niveau sanguin, les anticorps IgM se positivent généralement en 2 semaines et le restent pour un maximum de 4 semaines. Toutefois, les taux d'IgM peuvent être négatifs dans 50 à 60 % des spécimens prélevés chez les personnes ayant été vaccinées au préalable. De plus, les sensibilités et spécificités des tests IgM ELISA, utilisés par les laboratoires, varient beaucoup en fonction des kits utilisés. La confirmation biologique des cas est devenue complexe. Chez les personnes sans antécédent de vaccination, la sérologie à la recherche d'IgM est positive dans 67 à 100 % des cas ; en revanche, chez les personnes vaccinées avec une dose de vaccin, cette proportion diminue entre 5 % et 76 %, et chez celles vaccinées par deux doses de vaccin, entre 4 % et 24 % [406, 407]. Le diagnostic de choix repose sur des techniques de détection du virus par RT-PCR à partir d'échantillons de sang, de frottis pharyngés, de salive, ou de LCR. Cet examen est non remboursé. Toutefois, il est possible, en cas d'épidémie, d'utiliser les kits diagnostiques mis à disposition par Santé publique France. Ces kits sont disponibles gratuitement dans les agences régionales de santé (ARS). L'analyse est réalisée par le centre national de référence (CNR) de la rougeole, des oreillons et de la rubéole à Caen où les prélèvements doivent être envoyés [405].

6.2.5. Évolution

L'évolution se fait vers la guérison sans complication dans la majorité des cas. Parfois, elle peut laisser des foyers de nécrose, faisant le lit d'une parotidite chronique.

C'est le risque de complications qui justifie la vaccination. Les complications surviennent le plus souvent chez l'adulte jeune peu ou mal vacciné (orchite, méningite, pancréatite, etc.). Les atteintes neurologiques sont essentiellement de type méningite lymphocytaire, les encéphalites ourliennes étant beaucoup plus rares et en général de bon pronostic.

Les atteintes de la sphère génitale, survenant après la puberté, sont de type orchite ou épидидymite chez l'homme ou ovarite chez la femme. Les séquelles définitives restent rares, essentiellement des surdités unilatérales ou bilatérales (5 cas pour 100 000) ; la stérilité post-oreillons est exceptionnelle, mais l'atrophie testiculaire surviendrait dans la moitié des cas d'orchites. À noter qu'une atteinte du pancréas est également possible [408]. Quand une femme enceinte est infectée, il existe un risque d'avortement spontané si la contamination survient durant le premier trimestre de gestation.

6.2.6. Prévention : vaccination

Selon une étude de 2003, sur 20 années, la vaccination contre les oreillons a permis d'éviter en France 2 millions de méningites, 38 000 encéphalites, 650 surdités, 330 000 orchites, 90 000 atrophies testiculaires et 20 décès [408].

Dans le monde entier, les pratiques en matière de vaccination sont fondées sur les recommandations mises à jour par l'OMS en 1998. Depuis lors, le vaccin contre les oreillons est couramment utilisé par les programmes nationaux de vaccination

dans 82 pays à travers le monde [409]. De nos jours, une atteinte chez des patients adultes reste rare, notamment en raison de l'introduction d'une vaccination systématique chez les enfants, mais aussi de l'immunité acquise chez les personnes nées avant 1964, considérées comme protégées en raison de la haute incidence de la maladie durant l'ère prévaccinale. Il existe à ce jour cinq souches vaccinales : Jeryl-Lynn, Urabe, Rubini, Leningrad-Zagreb (pas de taux d'efficacité trouvé) et Leningrad-3 (pas de taux d'efficacité trouvé). L'OMS a déclaré que toutes les souches vaccinales sont acceptables pour être utilisées, à l'exception de la souche Rubini en raison de son efficacité protectrice plus faible par rapport aux autres souches [404]. La vaccination contre les oreillons s'effectue de nos jours conjointement avec celle contre la rougeole et la rubéole par le vaccin ROR, vaccin vivant atténué, homologué en 1967 et administré en deux doses. La première dose vaccinale est injectée à 12 mois de vie et la deuxième entre 15 et 24 mois avec un intervalle minimal de 4 semaines entre les deux injections.

Une seule dose vaccinale de ROR protège à plus de 90 % contre la rougeole et la rubéole et entre 75 % et 95 % contre les oreillons. La deuxième dose de vaccin procure une efficacité supérieure à 99 %. Le vaccin est thermolabile, raison pour laquelle une vigilance particulière doit être donnée aux conditions de sa préservation (chaîne du froid).

La vaccination s'adresse à toute la population. Les personnes considérées comme étant immunes sont celles ayant déjà contracté la maladie au préalable (nées avant 1964), et celles qui ont reçu deux doses de ROR à au moins 4 semaines d'intervalle. Elle est contre-indiquée lors de la grossesse (risque théorique d'embryopathie), en cas de réaction anaphylactique à la néomycine, la gélatine ou à une précédente vaccination, ou en cas de déficience immunitaire connue. La vaccination peut être administrée aux patients infectés par le VIH. Elle est bien tolérée si les CD4 sont > 200 cellules/ml. Le risque de parotidite postvaccinale est de moins de 1 % [406].

6.2.7. Traitement

Le traitement est principalement symptomatique et comprend l'usage d'analgésiques ou d'antipyrétiques. L'application topique de compresses chaudes ou froides au niveau de la parotide peut également être apaisante. Les patients atteints d'une méningite ou d'une pancréatite avec nausées et vomissements peuvent nécessiter une hospitalisation pour surveillance clinique et réhydratation. Les patients avec une orchite sont également traités de manière symptomatique avec repos au lit, la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et le port de suspensoir. En milieu hospitalier, des mesures d'isolement sont nécessaires jusqu'à guérison clinique du patient. Une enquête d'entourage n'est pas nécessaire. Une vaccination post-expositionnelle, y compris pour les personnes sous immunosuppresseurs et les femmes enceintes, n'est pas recommandée. La contagiosité pour le virus des oreillons débute une semaine avant l'apparition des symptômes et persiste une semaine après leur résolution.

6.3. Autres parotidites virales [410–412]

Dans le diagnostic différentiel des parotidites isolées, il ne faut pas oublier les autres formes virales (HSV, coxsackies, Influenzae, CMV, herpès) [411].

Kang et al. [412] ont mis en évidence par des tests PCR lors des épidémies de parotidite de l'enfant, sur 237 cas de parotidite, 87 (36,7 %) positifs pour au moins un virus ; l'EBV a été principalement mis en évidence (20,7 %), suivi de l'HSV

(8 %), du virus des oreillons (5,5 %), des virus parainfluenza (4,6 %), de l'adénovirus (4,2 %) et du bocavirus (0,4 %).

6.4. Infection par le VIH

6.4.1. *L'infection par le VIH doit être évoquée devant la présence d'une hypertrophie parotidienne chronique non expliquée*

Sur la base des résultats d'autopsies pratiquées chez des patients décédés du sida, Vargas et al. ont montré qu'environ la moitié des sujets présentaient une pathologie parotidienne, souvent inconnue au moment du décès [413]. Le plus fréquemment, il s'agit d'infections à mycobactéries et CMV, s'inscrivant dans le contexte plus large d'infections disséminées. Dans 5 % des cas, l'atteinte du parenchyme glandulaire se caractérise par la présence de kystes lympho-épithéliaux [414].

L'atteinte des glandes salivaires est une manifestation commune de l'infection par le VIH chez l'enfant. Une hypertrophie est aussi possible dans 30 % des cas. Les autres glandes salivaires peuvent être touchées. L'atteinte glandulaire parenchymateuse est plus caractéristique en présence d'adénopathies intraglandulaires persistantes, de lésions lympho-épithéliales bénignes ou de kystes.

6.4.2. *Pathogenèse*

La physiopathogenèse de la formation des lésions lympho-prolifératives reste controversée : une hypothèse considère que l'épithélium réagit au tissu hyperplasique lymphoïde qui envahit et détruit l'architecture salivaire normale. Une autre hypothèse évoque une lésion primaire canalaire avec une réponse lymphoïde secondaire [415].

6.4.3. *Diagnostic*

Le VIH est détectable dans la salive. Échographie, TDM et IRM sont utiles pour définir les lésions parotidiennes. La cytoponction peut confirmer la présence du VIH. Le traitement repose sur les médicaments antirétroviraux.

6.5. Virus et cancer des glandes salivaires

Plusieurs virus ont été identifiés avec une expression au sein de tumeurs des glandes salivaires : l'HTLV-1 et l'HPV 16 [416–419]. Cependant, il n'a pas encore été mis en évidence d'effet cocarcinogène dans les tumeurs des glandes salivaires.

Le tableau 10 résume les manifestations des oreillons et leur traitement.

Tableau 10 Tableau des manifestations des oreillons.

| Virus ourlien : atteintes d'organes | Clinique | Incidence | Diagnostiques différentiels | Traitement |
|--|--|--|---|--|
| Glandes salivaires | Tuméfaction localisée | La plupart des cas | | Antalgiques |
| Parotidites | Tuméfaction jugale Territoire parotidien uni- ou bilatéral | La plupart des cas | Caractère le plus souvent bilatéral et transitoire limitant le diagnostic différentiel au premier épisode de parotidite récidivante de l'enfant | Antalgiques |
| Appareil génital | <i>Testicule</i> : augmentation de volume très douloureuse avec irradiation lombo-abdominale | Orchite : 25 % des cas post-puberté avec atrophie testiculaire (1/3 cas) | Torsion testiculaire Orchi-épididymite | Antalgiques anti-inflammatoires, suspensoir et repos |
| | <i>Ovaire</i> : exceptionnel | Annexites : 5 % post-puberté | Torsion d'ovaire | Analgésique, anti-inflammatoires Repos |
| Système nerveux | Méningite Encéphalite | Méningite lymphocytaire, 1 à 10 % des cas | Autres causes de méningites ou d'encéphalite | Traitement symptomatique |
| Pancréas | Douleur abdominale, vomissement, amylasémie élevée, glycosurie, stéatorrhée | Pancréatite, 4 % des cas | Appendicite ectopique, cholécystite, péritonite, pyélonéphrite | Antalgiques, hospitalisation pour réhydratation |

7. Papillomatose de l'enfant

7.1. Étiologie

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) est, chez l'enfant comme chez l'adulte, provoquée par le papillomavirus humain (HPV). Les types 6 et 11 sont les plus fréquemment impliqués, puis dans une moindre mesure les 16 et 18. Il n'est pas à notre connaissance formellement prouvé que d'autres types de HPV peuvent être responsables de PRR chez l'enfant. En effet, même si d'exceptionnels carcinomes épidermoïdes laryngés ont pu être décrits chez l'enfant avec une infection virale associée, le passage par un stade clinique de PRR n'est pas certain [420].

La maladie se caractérise par la prolifération dans les voies aériennes supérieures (VAS) de papillomes bénins, avec un potentiel essentiellement obstructif (dans les VAS), également destructeur (parenchymateux pulmonaire) et dans une moindre mesure dégénératif. Si le larynx est la zone la plus fréquemment touchée, toutes les voies aérodigestives supérieures et respiratoires inférieures peuvent l'être au cours de l'évolution de la maladie, de la muqueuse nasale au parenchyme pulmonaire.

7.2. Épidémiologie

L'incidence de la PRR est grossièrement estimée entre 0,7 et 2 pour 100 000 habitants, en fonction des sources [421, 422]. Il est maintenant bien établi qu'un début précoce de la maladie (avant 3 ans) est un facteur de gravité, associé à un besoin supérieur en interventions chirurgicales et à un nombre plus élevé de sites anatomiques atteints [423].

À un moment suspecté d'être un facteur de risque de la maladie, le niveau socio-économique des familles des patients ne semble au final pas en cause [424, 425]. Il est aussi très important de remarquer que l'incidence de nouveaux cas de PRR semble diminuer dans les pays ayant instauré une couverture vaccinale universelle concernant filles et garçons [426]. Il n'y a pas de prédominance de sexe ou d'origine géographique.

7.3. Transmission

Les modes de transmissions du virus ne sont pas encore totalement élucidés. Il a longtemps été pensé que l'exposition au HPV pathogène était essentiellement verticale, lors de l'accouchement, mais les preuves contre cette hypothèse s'accumulent. Si l'exposition des nouveau-nés au virus est probablement très précoce, per- ou néonatale, les sources de contamination sont multiples et la population d'enfants nés d'une mère porteuse d'HPV très supérieure à celle qui, parmi eux, va développer une PRR [427, 428]. De plus, les HPV identifiés sur certains nouveau-nés peuvent être différents de ceux portés par leur mère, qui peut également ne pas être porteuse alors que l'enfant est, lui, infecté lors des premiers jours de vie [429]. Par ailleurs, une transmission cutanée ou par l'allaitement est également possible [430]. La morbidité d'une césarienne n'étant pas négligeable, cette dernière n'est donc pas indiquée même en cas de lésion génitale à HPV présente chez la mère. Le caractère ubiquitaire du HPV rend l'exposition précoce des petits enfants presque inévitable.

7.4. Diagnostic virologique et anatomopathologique

Un diagnostic virologique doit être systématique lors de l'identification de la maladie, et repose sur la recherche et le typage de l'HPV sur une biopsie réalisée lors de la première endoscopie au bloc opératoire, sous anesthésie générale (AG). Elle précisera dans l'idéal quel est le type viral impliqué ou au moins la catégorie : faible risque oncogénique (types 6 et 11), ou risque plus élevé (types 16 et 18). Parmi les types à faible risque oncogénique, le 11 serait associé à une maladie plus agressive [431].

Un diagnostic anatomopathologique est également indispensable, mettant en évidence des lésions typiques d'infection à HPV [432]. Il est fortement conseillé d'envoyer régulièrement des prélèvements en anatomopathologie au cours de l'évolution de la maladie, lors des endoscopies réalisées pour désobstruction, afin de rechercher une éventuelle dysplasie. De même, si des lésions sont inhabituelles ou suspectes, la réalisation d'un nouveau prélèvement est indiquée. Une transformation maligne est rare chez l'enfant, mais possible [433].

7.5. Clinique et exploration

Le signe le plus fréquemment révélateur de la maladie est la dysphonie, chronique, mais qui peut être variable dans le temps et surtout commencer très jeune. Des signes obstructifs sont bien sûr possibles, à tous les stades de la maladie (stridor, dyspnée d'intensité variable, tirage, apnées du sommeil). Tout enfant présentant ces signes de manière chronique, et notamment la dysphonie, doit bénéficier d'une fibroscopie nasolaryngée. Si cette dernière met en évidence des papillomes ou est simplement douteuse, une endoscopie sous AG est nécessaire.

La PRR n'entraîne pas de trouble de la mobilité cordale, même si les lésions siègent le plus souvent au niveau du larynx.

En fonction de l'âge de l'enfant et du degré d'urgence, quand cela est possible, il est souhaitable d'évaluer le handicap vocal de l'enfant avec des scores cliniques tels que le PVHI (Pediatric Voice Handicap Index), le VQOL (Voice Quality Of Life), etc.

L'endoscopie sous AG, comme évoqué précédemment, a un but à la fois diagnostique (virologique, anatomopathologique et d'extension) et thérapeutique (désobstruction et, dans une moindre mesure, amélioration fonctionnelle) (Figure 13 et Figure 14). Il faut se rappeler qu'en cas de papillomatose floride, l'obstruction des VAS peut brutalement se majorer lors de l'induction et qu'il est rigoureusement nécessaire d'avoir anticipé avec anesthésiste et panseuse les gestes, procédures et matériels qui pourraient être nécessaires à une désobstruction en urgence pour réoxygéner l'enfant. Lors de l'endoscopie, le stade de la maladie doit être classé selon le score de Wiatrak-Derkay en fonction du nombre de sites atteints et de la sévérité clinique pour chaque site, afin de pouvoir suivre l'évolutivité de la maladie [434].

Enfin, un scanner thoracique est indispensable au moment du diagnostic initial. Si des lésions y sont suspectes, un avis pneumopédiatrique doit être demandé. Même en l'absence d'atteinte clinique de la trachée basse et des bronches, une surveillance du thorax semble recommandée, bien que ses modalités ne fassent pas consensus. Une surveillance tous les 5 ans est en général proposée (plus fréquente ou à la demande en fonction d'une éventuelle atteinte parenchymateuse initiale ou d'une extension descendante des lésions).



Figure 13 : Papillomatose laryngée floride, vue endoscopique; obstruction de la filière respiratoire à 90 %.

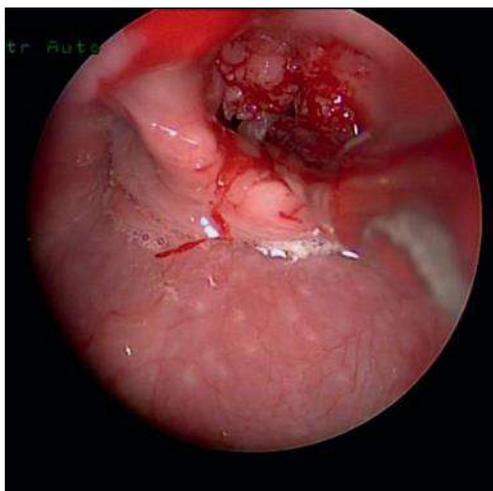


Figure 14 :Papillomatose laryngée, vue endoscopique ; désobstruction au microdébrideur.

7.6. Évolution et facteurs de gravité

L'évolution clinique est souvent imprévisible. Néanmoins, des périodes prolongées de rémission spontanée sont possibles, même pendant l'enfance, voire un arrêt complet de l'évolutivité. Il est seulement prouvé qu'un début précoce de la maladie est associé à une plus grande sévérité [434]. La PRR est trop rare et trop hétérogène dans sa présentation clinique et son évolution pour que d'autres facteurs de risque aient pu être identifiés. Il est fréquent que la maladie s'amende à la fin de la puberté ; des formes agressives dans la petite enfance peuvent parfois spontanément disparaître, ou rester modérément actives pendant de nombreuses années [435]. La gravité de la maladie est en général estimée par la fréquence/ le nombre total d'endoscopies nécessaires, l'intensité de l'atteinte (à travers les scores de gravité indiqués précédemment), et parfois la nécessité de recours à une trachéotomie quand les lésions ou les séquelles fibreuses sont trop obstructives.

Les risques évolutifs sont donc, à terme :

- une dyspnée voire une détresse respiratoire obstructive en cas d'obstruction importante des VAS par des papillomes ;
- des séquelles fibreuses essentiellement laryngées et secondaires aux multiples gestes de désobstruction, qui participent à la dysphonie et à l'obstruction ;
- une dysphonie, qui peut être importante, à cause des papillomes et des séquelles fibreuses ;
- une atteinte parenchymateuse pulmonaire avec destruction et véritable insuffisance respiratoire, avec ses complications propres ;
- une transformation maligne en carcinome épidermoïde, localisé aux VAS ou aux poumons [433]. Ce risque, très faible chez l'enfant, mais augmentant avec l'intensité de la maladie et les années d'évolution, incite à répéter les biopsies lors des endoscopies dès que l'aspect macroscopique des lésions n'est pas typique.

7.7. Traitement

Il n'existe pas à ce jour de traitement curatif de la PRR infantile. La prise en charge repose actuellement sur deux grands axes : la chirurgie endoscopique et les traitements médicamenteux adjuvants. La chirurgie endoscopique a jusqu'à présent eu un rôle prépondérant par la désobstruction qu'elle permet.

7.7.1. Chirurgie endoscopique

L'intervention se déroule sous AG et autant que possible en ventilation spontanée. L'induction peut être marquée par une décompensation obstructive quand les lésions sont volumineuses, et il est fondamental que tout le matériel de désobstruction endoscopique soit prêt avant toute injection ou inhalation d'agent anesthésique.

La désobstruction peut être réalisée aux instruments froids, au microdébrideur, voire au LASER. Certains ont un temps accusé le LASER de favoriser la dissémination du virus vers les voies aériennes inférieures, en le vaporisant et les fumées étant en suites inhalées, mais cela n'a jamais été prouvé. L'usage de certains LASER semble en revanche associé à de plus importantes séquelles fibreuses laryngées [436]. Faut-il les mentionner ?

7.7.2. Traitements adjuvants

De nombreux traitements adjuvants ont été testés au cours des années : vaccins contre la rougeole, protéine de choc (HspE7), thérapie photodynamique, indol3carbinol. Hélas, la rareté et l'hétérogénéité de la maladie rendant très difficile voire impossible la réalisation d'un essai prospectif contrôlé ; aucun traitement n'a jamais réellement prouvé son efficacité de cette manière [437].

Trois options thérapeutiques semblent majoritairement choisies actuellement.

7.7.2.1. Cidofovir

Le cidofovir est un analogue nucléotidique qui bloque l'ADN polymérase virale, mais son mécanisme d'action contre la PRR est mal connu. Son efficacité reste cependant inégale et parfois controversée ; sa participation à l'apparition d'une dysplasie locale n'a jamais pu non plus être prouvée. Il est généralement proposé par voie locale, chez des patients avec une PRR sévère, en dehors des critères de son autorisation de mise sur le marché (AMM), et après information détaillée et consentement éclairé des parents. Le schéma d'administration recommandé est trois injections espacées d'un mois [438, 439].

7.7.2.2. Vaccination anti-HPV

Les vaccins anti-HPV actuellement disponibles sont préventifs, et non curatifs, et ne sont donc pas supposés traiter une infection déjà présente. Plusieurs cas d'amélioration notable de la maladie, voire d'amendement complet des symptômes, ont cependant déjà été rapportés après vaccination, y compris sur de petites séries. Le mécanisme d'action réside sans doute dans la stimulation immunitaire qu'engendrent les injections. Dans le doute, il paraît donc utile de vacciner tous les patients, y compris en dehors des limitations d'âges définies par l'AMM, et après information et discussion avec les parents [435].

7.7.2.3. Bévacicumab

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal antifacteur de croissance de l'endothélium vasculaire principalement utilisé dans la lutte contre certains cancers (côlon, poumons, sein, etc.) et contre la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Son usage par voie générale et dans le cadre de la PRR, hors AMM, a été décrit en 2016 avec de bons résultats [439]. Depuis, plusieurs équipes l'ont utilisé tant chez l'adulte que chez l'enfant, la plupart du temps chez des patients présentant une forme agressive de la maladie avec volontiers une extension pulmonaire, et

toujours après discussion multidisciplinaire. Les résultats sont presque toujours encourageants et ont permis de stabiliser la maladie [440, 441].

Bien que les trois thérapeutiques médicales précédemment citées (cidofovir, bévécizumab, vaccination) soient évoquées dans le résumé d'avis d'experts le plus récent [440], aucune recommandation officielle ne les conseille pour l'instant. Elles restent cependant les seules options actuellement disponibles quand la maladie échappe au contrôle chirurgical. Il faut espérer qu'à l'avenir la chirurgie endoscopique perde de la place, voire soit totalement remplacée par des traitements médicamenteux efficaces et bien tolérés qui contrôleront complètement ou traiteront l'infection par HPV.

7.7.2.4. Prévention

Du fait du caractère ubiquitaire et très infectant du virus, la prévention de la PRR passe par celle des infections à HPV en général (maladies sexuellement transmissibles [MST] et cancers). Les vaccins préventifs existent depuis le milieu des années 1990, mais leur mise sur le marché à grande échelle date de 2006 (AMM concomitante des autorités sanitaires américaines et européennes). Les vaccins quadrivalents puis nonavalents sont intéressants dans le cadre de la PRR, car couvrant (entre autres) les sérotypes 6, 11, 16 et 18.

La vaccination universelle contre le HPV a du mal à s'étendre en France, la couverture n'étant estimée qu'à environ 20 % des jeunes femmes environ en 2020, et la recommandation de vaccination venant seulement de s'étendre aux jeunes garçons. Dans les pays pratiquant une vaccination des deux sexes depuis plusieurs années et à plus large échelle, cependant, il a été démontré qu'en plus des bénéfices sur les MST et les cancers, l'incidence des nouveaux cas de PRR a fortement diminué, passant en Australie de 0,07 à 0,02/100000 nouveau cas par an en 5 ans [426]. Une tendance similaire aurait été constatée au Canada, et ces données plaident fortement en faveur d'une généralisation rapide chez les deux sexes de la vaccination préventive contre le HPV.

7.7.2.5. Recherche

Plusieurs équipes de recherche dans le monde travaillent sur la PRR, tant dans le secteur public que dans l'industrie. Si les recherches spécifiques sur la PRR de l'enfant sont rares, la maladie bénéficie de la recherche plus globale et beaucoup plus développée contre les maladies à HPV et notamment les cancers. Parmi les différentes pistes, notons : le développement d'un vaccin thérapeutique (et non préventif), le blocage du cycle viral par des protéines de synthèse proches de celle de l'agent pathogène, et la recherche de facteurs de risques génétiques voire de gènes de susceptibilité à la PRR.

La recherche épidémiologique a également sa place et plusieurs pays se dotent de bases de données nationales visant à suivre prospectivement et de la manière la plus exhaustive possible les enfants atteints de PRR. Le Royaume-Uni a mis sa base en ligne il y a peu ; la France sera bientôt dotée d'une base de données comparable qui est en cours de mise au point et qui sera hébergée par l'institut IMAGINE, à Paris.

Enfin, toujours en France, une association de patients et de leur famille existe et est particulièrement active :

«Vaincre PRR» (<https://www.vaincrepr.fr/>).

8. Pathologie oropharyngée HPV-induite

Au niveau de l'oropharynx, les papillomavirus humains (HPV) sont essentiellement responsables de cancers amygdaliens et de la base de langue [442] (niveau de preuve 1). Ils sont également à l'origine de papillomes qui sont des proliférations épithéliales bénignes généralement asymptomatiques et sans conséquence chez les individus immunocompétents [443, 444] (niveau de preuve 4).

Les cancers oropharyngés (COP) HPV-induits représentent une entité singulière au sein des cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS). Bien que leur incidence soit en constante augmentation ces trois dernières décennies [445] (niveau de preuve 3) [446] (niveau de preuve 2), ils demeurent peu connus de la communauté médicale et scientifique, comme en attestent les fréquents retards diagnostiques. L'objectif de cette section est de décrire les principales spécificités des COP HPV-induits et de souligner les enjeux liés à l'émergence de ces cancers.

8.1. Épidémiologie des cancers oropharyngés HPV-induits

Près de 890 000 nouveaux cancers des VADS sont diagnostiqués chaque année dans le monde [447] (niveau de preuve 2). Il s'agit, pour l'essentiel, de carcinomes épidermoïdes dont les facteurs de risque historiques sont le tabac et l'alcool [447] (niveau de preuve 2). Les campagnes de santé publique contre l'intoxication alcoolo-tabagique, menées depuis les années 1980 dans la plupart des pays occidentaux, ont permis de réduire fortement l'incidence de ces cancers. Néanmoins, cette baisse n'est pas homogène, de nombreuses études ayant rapporté un accroissement notable des COP, notamment au niveau des amygdales linguales et palatines [445] (niveau de preuve 4) [446] (niveau de preuve 2). Cette «bascule» épidémiologique est attribuée aux HPV oncogènes (HPV-O), notamment à l'HPV 16 qui est responsable de plus de 85 % des cas [445]. Ainsi, en Amérique du Nord et dans plusieurs pays scandinaves, 60 à 80 % des COP sont causés par les HPV-O [445] (niveau de preuve 4), [446] (niveau de preuve 2). En France, pays où la consommation de tabac est encore notable, 30 à 40 % des COP seraient imputables aux HPV-O [448, 449] (niveau de preuve 4).

L'infection orale à HPV est une infection sexuellement transmissible dont la prévalence est nettement inférieure qu'au niveau anogénital. Une étude transversale récemment menée sur plus de 5000 individus sains a montré qu'une infection orale à HPV, à HPV-O et à HPV-16 était respectivement identifiée chez 10 à 15 %, 3 à 4 % et 1 % de la population testée [450] (niveau de preuve 2). Le risque d'infection est plus important chez les individus de sexe masculin, les fumeurs et ceux ayant eu de nombreux partenaires sexuels [450] (niveau de preuve 2). Il s'agit le plus souvent d'une infection asymptomatique qui est spontanément éradiquée dans la majorité des cas. Seule une minorité d'individus auront une infection persistante pouvant à terme évoluer vers une lésion cancéreuse caractéristiques cliniques des cancers oropharyngés.

contrairement aux cancers causés par le tabac et l'alcool qui peuvent survenir sur l'ensemble des muqueuses des VADS (cavité buccale, pharynx et larynx), les cancers HPV-induits se développent quasi exclusivement au niveau des formations lymphoïdes des amygdales linguales et palatines [442] (niveau de preuve 1). La population concernée est plus jeune, majoritairement de sexe masculin, elle a un meilleur niveau socio-économique et est généralement en bonne santé du fait

d'une consommation de tabac et d'alcool faible, voire nulle [451] (niveau de preuve 3).

Lors du diagnostic, les patients atteints d'un COP HPV-induit se présentent volontiers avec une tumeur de petite taille (T1/T2) peu ou pas symptomatique [451] (niveau de preuve 3). L'atteinte ganglionnaire est en revanche souvent au premier plan, une majorité de patients consultant pour une masse cervicale. Ces adénopathies sont fréquemment kystiques, pouvant faire évoquer à tort un kyste du 2e arc branchial [451] (niveau de preuve 3). Ce tableau clinique tranche nettement avec celui des cancers causés par le tabac où la tumeur primitive est souvent volumineuse et symptomatique (douleur, dysphagie, dysphonie, dyspnée, etc.).

Le pronostic de ces deux pathologies est très différent. Les patients atteints d'un COP HPV-induit ont un pronostic significativement meilleur que leurs homologues HPV-négatifs – le risque de décéder de la maladie étant réduit de moitié [452] (niveau de preuve 2). Ces résultats sont observés indépendamment du traitement effectué tant que les standards sont respectés.

8.2. Caractéristiques pathologiques et biologiques des cancers oropharyngés HPV-induits

Au niveau histologique, les HPV-O et l'intoxication alcoolo-tabagique sont responsables de carcinomes épidermoïdes. Dans le premier cas, il s'agit de lésions non kératinisées alors que dans le second cas les tumeurs sont volontiers bien différenciées et kératinisées [453] (niveau de preuve 2). Les cancers causés par le tabac et l'alcool s'accompagnent fréquemment de foyers de dysplasie de sévérité variable voire d'un second carcinome invasif en périphérie de la lésion principale. En effet, les substances génotoxiques liées au tabac et à l'alcool induisent des altérations moléculaires diffuses dans l'ensemble des VADS – c'est le concept de cancérisation en champs [454] (niveau de preuve 3). Ces altérations sont à l'origine de lésions tumorales multiples et indépendantes dans le temps et l'espace. À l'inverse, la carcinogenèse HPV-induite est liée à la dérégulation du fonctionnement cellulaire par les oncogènes viraux E6 et E7 dont l'expression est indispensable à la progression vers la malignité – il s'agit d'une véritable addiction oncogénique. L'addiction oncogénique est le terme consacré pour définir la situation où une pathologie tumorale est dépendante de l'expression d'un ou de plusieurs oncogènes. C'est une analogie à une conduite addictive [455] (accord professionnel). Par conséquent, les anomalies (épi) génétiques (mutations, aberrations chromosomiques, etc.) des COP HPV-induits sont différentes et généralement moins nombreuses que dans les COP HPV-négatifs [456] (niveau de preuve 4).

8.3. Vers une prise en charge spécifique

8.3.1. Diagnostic moléculaire

Bien que les tableaux cliniques diffèrent en fonction de l'étiologie, des tests moléculaires sont indispensables pour poser avec certitude le diagnostic de COP HPV-induits. La détermination systématique du statut HPV lors du bilan des COP est recommandée par la majorité des sociétés savantes [457] (niveau de preuve 1). Le test le plus répandu consiste à mesurer l'expression tumorale de la protéine p16 en immunohistochimie (IHC). Cette protéine qui est impliquée dans la

régulation du cycle cellulaire est généralement sous-exprimée dans les cancers liés au tabac en raison de l'inactivation du gène qui la code, alors qu'elle est surexprimée dans les cancers HPV-induits.

L'analyse par IHC de p16 est une méthode très sensible, peu onéreuse et accessible en routine dans tous les laboratoires d'anatomopathologie [458] (accord professionnel). Néanmoins, cette technique a une limite notable dans la mesure où il existe 8 à 20 % de faux positifs [458] (accord professionnel). En effet, des mécanismes alternatifs peuvent induire une surexpression de p16 indépendamment de toute infection à HPV. Afin de s'assurer que les COP p16-positifs sont bien causés par un HPV-O, la recherche d'ADN ou d'ARNm du virus est nécessaire [458] (accord professionnel).

Recommandation 24

Il est recommandé dans le bilan des cancers oropharyngés de rechercher systématiquement l'ADN des HPV par PCR sur la lésion biopsiée ou la pièce d'exérèse. (Grade A)

En raison de la différence notable de pronostic entre les COP HPV-positifs et négatifs, deux classifications distinctes ont été adoptées dans la 8e édition de la classification TNM [459] (niveau de preuve 2). Ces classifications diffèrent principalement par l'importance donnée à l'atteinte ganglionnaire (tableau 11). En effet, la valeur pronostique de l'atteinte ganglionnaire est moins importante chez les patients HPV-positifs, alors que son impact sur la survie est déterminant chez les patients HPV-négatifs.

Recommandation 25

Il est recommandé, au décours du bilan des cancers oropharyngés, de recourir à la 8e édition de la classification TNM qui est en adéquation avec le statut p16 de la tumeur. (Grade B)

Tableau 11 : 8e édition de la classification TNM des cancers oropharyngés (COP).

| Stades T clinoradiologiques pour les COP p16+ | |
|--|--|
| T0 | Pas de primitif identifié |
| T1 | Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe |
| T2 | Tumeur entre 2 et 4 cm dans son plus grand axe |
| T3 | Tumeur > 4 cm ou extension à la face linguale de l'épiglotte |
| T4 | Invasion du larynx, des muscles extrinsèques de la langue, du palais dur, de la mandibule ou du muscle ptérygoïdien médial |
| Stades N clinoradiologiques pour les COP p16+ | |
| Nx | Ne peut pas être déterminé |
| N0 | Pas d'ADP |
| N1 | Une ou plusieurs ADP ipsilatérales < 6 cm |
| N2 | ADP controlatérale ou bilatérales < 6 cm |
| N3 | ADP > 6 cm |
| Stades T clinoradiologiques pour les COP p16- | |
| T0 | Pas de primitif identifié |
| T1 | Tumeur ≤ 2 cm dans son plus grand axe |
| T2 | Tumeur entre 2 et 4 cm dans son plus grand axe |
| T3 | Tumeur > 4 cm ou extension à la face linguale de l'épiglotte |
| T4a | Invasion du larynx, des muscles extrinsèques de la langue, du palais dur, de la mandibule ou du muscle ptérygoïdien médial |
| T4b | Invasion du muscle ptérygoïdien latéral, du processus ptérygoïde, des parois latérales du nasopharynx, de la base du crâne ou de la carotide |
| Stades N clinoradiologiques pour les COP p16- | |
| Nx | Ne peut pas être déterminé |
| N0 | Pas d'ADP |
| N1 | ADP unique ipsilatérale < 3 cm sans suspicion de rupture capsulaire |
| N2a | ADP unique ipsilatérale mesurant 3-6 cm sans suspicion de rupture capsulaire |
| N2b | ADP multiples ipsilatérales < 6 cm sans suspicion de rupture capsulaire |
| N2c | ADP controlatérales ou bilatérales < 6 cm sans suspicion de rupture capsulaire |
| N3a | ADP > 6 cm sans suspicion de rupture capsulaire |
| N3b | ADP unique ou multiple avec suspicion de rupture capsulaire |

8.3.2. Des innovations thérapeutiques à venir

Un grand nombre d'essais cliniques explorent des approches thérapeutiques différentes en fonction du statut HPV [460] (accord professionnel). La majorité des patients HPV-positifs ayant un bon pronostic, la réduction des séquelles est devenue un enjeu de premier plan, comme en témoigne le nombre important d'études de déflation thérapeutique. Parmi ces études, certaines ont comparé la radiothérapie associée à du cisplatine (traitement de référence) à la radiothérapie associée à du cétuximab (considéré comme moins toxique). Néanmoins, les résultats de ces essais ont démontré que la combinaison radiothérapie-cétuximab était moins efficace que la combinaison radiothérapie-cisplatine et que la fréquence des toxicités était comparable [461, 462] (niveau de preuve 1). Certaines études, dont les résultats ne sont pas encore disponibles, évaluent les

possibilités de déflation des traitements adjuvants après chirurgie transorale [460] (accord professionnel). En effet, les critères histologiques actuellement utilisés pour définir l'intérêt ou non d'un traitement postopératoire et ses modalités (dose de radiothérapie, radiothérapie seule ou combinée avec la chimiothérapie) remontent à une période où les COP HPV-induits n'étaient pas connus en tant qu'entité singulière.

D'autres équipes cherchent à exploiter les spécificités biologiques de ces cancers pour développer des traitements spécifiques (vaccins thérapeutiques, thérapie ciblée, etc.) [460]. Il est évident qu'à moyen terme les traitements des COP seront différents en fonction de l'étiologie.

8.4. Prévention

8.4.1. Prévention primaire

Un nombre croissant d'études suggère que les vaccins prophylactiques anti-HPV seraient efficaces au niveau des VADS. Chaturvedi et al. [463] (niveau de preuve 3) ont montré que l'infection orale à HPV est significativement moins fréquente chez les individus vaccinés par rapport à ceux qui ne le sont pas. Par ailleurs, le taux d'anticorps anti-HPV détectable dans la salive croît significativement au décours de la vaccination [464] (niveau de preuve 3). Enfin, une étude australienne, pays avec une couverture vaccinale anti-HPV très forte, a récemment montré que l'incidence de la papillomatose laryngée juvénile, pathologie liée aux HPV 6 et 11, avait significativement baissé ces dernières années [465] (niveau de preuve 3).

Malgré ces résultats encourageants, des limites importantes subsistent. Tout d'abord, à l'exception de certains pays (Australie, Canada, Grande-Bretagne, etc.), la couverture vaccinale est globalement insuffisante. À titre d'exemple, en France, seulement 20 % des jeunes femmes en âge d'être vaccinées ont reçu les trois doses de vaccin [466] (niveau de preuve 1). Par ailleurs, la plupart des programmes de vaccination dans le monde ciblent les femmes alors que les COP HPV-induits affectent majoritairement les hommes. En France, les recommandations vaccinales ont évolué fin 2019 pour inclure les garçons et les adolescents de sexe masculin [466] (niveau de preuve 1). Enfin, la vaccination ayant été introduite à partir des années 2006–2007, ses premiers effets positifs sur l'incidence des cancers ne se verront que dans plusieurs décennies et uniquement dans les pays à forte couverture vaccinale.

En France, la Haute autorité de santé (HAS) recommande la vaccination anti-HPV par GARDASIL 9® pour tous les garçons et filles de 11 à 14 ans révolus selon un schéma à deux doses (M0, M6) [466]. Un rattrapage est possible pour tous les adolescents et jeunes adultes de 15 à 19 ans révolus selon un schéma à trois doses (M0, M2, M6) [466]. Un schéma à trois doses est également recommandé chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes jusqu'à l'âge de 26 ans révolus [466].

Les objectifs de cette stratégie vaccinale sont de freiner la transmission des HPV au sein de la population générale, de mieux protéger les filles et femmes non vaccinées, et enfin de protéger les garçons et hommes indépendamment de leur orientation sexuelle.

8.4.2. Prévention secondaire

Le dépistage est la mesure qui a permis une réduction massive de l'incidence des cancers du col dans la majorité des pays occidentaux. Fortes de ce constat, plusieurs équipes ont essayé de mettre au point des méthodes adaptées à l'oropharynx [467] (niveau de preuve 3). Malheureusement, la persistance de zones d'ombre dans l'histoire naturelle des COP HPV-induits (les lésions précancéreuses demeurent inconnues à ce jour) et l'anatomie complexe de l'oropharynx (les COP HPV-induits naissent dans le fond des cryptes amygdaliennes qui sont des zones situées dans la profondeur des amygdales et de la base de langue dont l'accès est difficile) n'ont pas permis à ce jour de mettre au point une stratégie de dépistage efficace.

8.5. Conclusion

Les COP HPV-induits représentent une part croissante des cancers des VADS dans de nombreux pays occidentaux. L'émergence de ces cancers a considérablement modifié notre perception des cancers des VADS, longtemps considérés comme un groupe relativement homogène. Il est désormais évident que, dans les années à venir, le statut HPV conditionnera l'ensemble de la prise en charge des patients atteints d'un COP. La lutte contre le tabagisme et la prévention des infections à HPV sont une priorité.

Recommandation 26

Il est recommandé dans le bilan des cancers oropharyngés de rechercher systématiquement l'ADN des HPV par PCR dans la tumeur. (Grade A).

Recommandation 27

La HAS recommande de vacciner garçons et filles avec le GARDASIL 9® selon un schéma à deux doses entre 11 et 14 ans révolus, puis selon un schéma à trois doses entre 15 et 19 ans. (Grade A).

Une grille d'analyse de la littérature [442–467]. (Voir **Grille d'analyse de la littérature**)

9. Fosses nasales

9.1. Rhinites, rhinopharyngites, coryza, sinusites

9.1.1. Définition

Les termes «rhume» (du grec rheuma qui signifie «flux»), «coryza» (du grec koryza qui signifie «écoulement nasal»), «rhinite» (inflammation des cavités nasales), «rhinopharyngite» (inflammation du rhinopharynx) et «sinusite» (inflammation d'un ou de plusieurs sinus) font référence soit à un symptôme, soit à un ensemble de symptômes «rhume, coryza», soit à l'inflammation d'une zone anatomique délimitée «rhinite, rhinopharyngite, sinusite» [468].

Ces différentes appellations, utilisées en pratique courante, sont perçues comme désignant des atteintes de localisation et de pronostic différents, mais correspondent en réalité à une unique entité physiopathologique : l'inflammation aiguë de la muqueuse des voies aériennes supérieures (VAS) d'origine virale, qui

s'affranchit des frontières anatomiques décrites entre les fosses nasales, le rhinopharynx et les cavités sinusiennes, car il existe un vrai continuum de l'épithélium entre ces espaces. Lorsque l'étiologie est virale, le tableau clinique aigu correspondant comprend habituellement une obstruction nasale, une rhinorrhée, des éternuements, des douleurs pharyngées et faciales, une toux, de la fièvre [469].

La confusion nosologique est d'autant plus grande que :

- certains de ces termes sont utilisés dans la définition de pathologies inflammatoires chroniques totalement distinctes, telles que la rhinite chronique (allergique ou non allergique) [470] ;
- si l'inflammation aiguë est dans la grande majorité des cas d'origine virale, certains de ces termes peuvent toutefois faire évoquer une infection d'emblée bactérienne ou fongique, en particulier le terme «sinusite».

Cette imprécision est source d'errance diagnostique, générant des dépenses de santé inutiles et coûteuses pour la société [471].

Ce flou nosologique existe également dans la littérature anglo-saxonne, avec l'utilisation des termes «common cold», «rhinitis», «acute sinusitis» ou «acute rhinosinusitis» [472]. Ce dernier terme semble toutefois s'imposer pour désigner l'inflammation aiguë des VAS, en particulier dans les deux conférences de consensus récentes (respectivement nord-américaine et européenne) auxquelles nous ferons référence dans ce chapitre : l'International Consensus Statement on Allergy and Rhinology : Rhinosinusitis 2021 (ICAR-RS-2021) [473], et l'European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis (EPOS) 2020 [474].

Dans un rapport publié en 2019 sur les prescriptions médicamenteuses dans le rhume de l'adulte d'origine virale, l'Académie de médecine proposait de remplacer l'ensemble de ces termes (rhume, coryza, rhinite, sinusite) par une nouvelle nosologie : l'«infection virale des voies aériennes supérieures» (IVVAS) [475]. Dans un article récent de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale (EMC) d'oto-rhino-laryngologie (ORL), c'est le terme de « rhinosinusite aiguë» (RSA) qui est mis en avant [476], permettant une correspondance plus simple avec la terminologie anglo-saxonne. Pour l'EPOS 2020, la RSA est ainsi subdivisée en trois phénotypes cliniques : la RSA virale (RSAV) à proprement parler, et ses évolutions possibles constituant un continuum, la RSA post-virale (RSAPV) et bactérienne (RSAB) [474]. C'est la terminologie que nous avons choisi d'adopter dans cette section s'inscrivant dans une recommandation sur les infections virales en ORL.

Recommandation 28

Il est recommandé de remplacer les termes de rhinite, rhinopharyngite, coryza, sinusite correspondant à l'inflammation de la muqueuse des voies aériennes supérieures d'origine virale par les termes «infection virale des voies aériennes supérieures» ou «rhinosinusite aiguë virale». (Accord professionnel)

9.1.2. Epidémiologie

La RSAV est une pathologie fréquente, dont la prévalence annuelle peut atteindre jusqu'à 18 % de la population générale [477] (niveau de preuve 4). Des données datant d'une vingtaine d'années font état de 2 à 5 épisodes par an chez l'adulte

[478] (niveau de preuve 2), et 7 à 10 épisodes par an chez l'enfant [479] (niveau de preuve 2). La prévalence de la RSAPV est plus difficile à évaluer, cette entité n'étant pas toujours distinguée de la RSAV dans la littérature, notamment dans les recommandations américaines (ICAR-RS-2021) [473] (niveau de preuve 1). L'évolution de la RSAV vers une RSAB est beaucoup plus rare, survenant dans 0,5 à 2 % des cas [480] (niveau de preuve 25). La rhinosinusite aiguë récurrente (RSAR) est encore plus rare, avec une prévalence évaluée à 0,035 % [481] (niveau de preuve 4).

Plusieurs facteurs favorisant la RSAV et son caractère récurrent sont retrouvés dans la littérature [482] (niveau de preuve 2) : variations anatomiques sinusiennes (infundibulum étroit, une concha bullosa ou la présence d'une cellule de Haller), qui seraient un facteur causal de RSAR [483] (niveau de preuve 4) ; dysfonction ciliaire ; tabagisme actif et passif ; humidité ; saison hivernale ; anxiété, dépression ; rhinite allergique [484] (niveau de preuve 2). Le rôle de cette dernière reste toutefois controversé, certains auteurs ne retrouvant pas d'association avec la RSAV [485] (niveau de preuve 2). Notons que le reflux gastro-œsophagien ne semble pas être un facteur favorisant la RSAV [486] (niveau de preuve 2).

On retrouve également certains facteurs prédisposant à la survenue d'une RSAB : dentaires (infection ou soins), iatrogènes (chirurgie sinusienne, sonde nasogastrique, méchage, ventilation mécanique), immunitaires (immuno-dépression), obstructifs (déviation septale, hypertrophie turbinale), inflammatoires (rhinite chronique, polypose) [487] (niveau de preuve 2).

Malgré la bénignité de sa présentation clinique, la RSAV constitue un fardeau en termes de dépenses de santé. Compte tenu de sa fréquence, elle est associée à un absentéisme scolaire chez l'enfant, professionnel chez l'adulte et à une baisse de productivité en cas de maintien au poste. Par ailleurs, le recours à une consultation médicale est trop fréquent, alors qu'il ne se justifie qu'en cas de suspicion de RSAV ou de complications. Enfin, la RSAV est associée à la réalisation d'examens complémentaires inutiles et à une prescription médicamenteuse (notamment antibiotique) abusive. Dans une étude, le coût pour la société a été évalué à 1102 euros par épisode [488] (niveau de preuve 4).

9.1.3. Physiopathologie

Les mécanismes cellulaires responsables de la RSA ne sont que partiellement connus. Si celle-ci peut théoriquement être classée selon des critères cliniques en RSAV, RSAPV et RSAB, il s'agit en réalité du point de vue physiopathologique d'un continuum entre ces trois entités. La cascade inflammatoire induite par le virus lors de la RSAV va persister au-delà de la présence effective de ce dernier dans les VAS, menant à la RSAPV. Les dommages causés à la muqueuse vont favoriser l'adhésion bactérienne, menant à la RSAB.

Le point de départ de la RSAV est une agression virale de la muqueuse des VAS. La transmission virale se fait soit par contact cutané (mains souillées), soit via des particules virales aérosolisées [469] (niveau de preuve 1). Ces dernières peuvent être présentes dans l'air, ou émises par les voies respiratoires d'un patient déjà infecté.

L'épithélium nasal va jouer un rôle central, à la fois en tant que barrière mécanique et en tant qu'acteur d'une cascade inflammatoire (réaction non spécifique) et immunitaire (réaction spécifique et adaptative) [489] (niveau de preuve 4). Le virus se heurte à un premier obstacle qui est l'épuration mucociliaire : son objectif

est de piéger le micro-organisme viral dans le mucus produit par la barrière épithéliale, empêchant son adhésion et sa pénétration cellulaires, et de l'expulser mécaniquement des VAS [476] (niveau de preuve 2). Une fois le mucus saturé, la pénétration du virus se fait par endocytose au niveau de l'épithélium respiratoire via des récepteurs de surface, tels ICAM-1 (intracellular adhesion molecule 1), LDLR (low density lipoprotein receptor) et CDHR-3 (cadherine-related family member 3 receptor) [490] (niveau de preuve 3). Il va alors se multiplier par réplication de son génome, et potentialiser sa propre contagiosité par différents mécanismes : rétrocontrôle positif sur l'expression des récepteurs de surface, augmentant sa capacité d'adhésion ; destruction cellulaire ou perturbation des protéines de jonction, entraînant une perte d'étanchéité de la barrière épithéliale ; régulation négative de la ciliogenèse, entraînant une diminution de l'épuration mucociliaire.

La réaction inflammatoire (non spécifique) va mettre en jeu les polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages activés par la sécrétion de cytokines proinflammatoires. Il en résulte une stimulation parasymphatique favorisant la vasodilatation, l'infiltration cellulaire œdémateuse et l'extravasation liquidienne, à l'origine de l'obstruction nasale et de la rhinorrhée [491] (niveau de preuve 2). La réponse immunitaire acquise (spécifique) va mettre en jeu les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, menant à la production d'anticorps spécifiques. Cette mémoire immunitaire ne protège toutefois que partiellement et pour une courte durée d'une réinfection par le même virus, indépendamment du taux plasmatique d'anticorps spécifiques [492]. S'ajoute à cela le risque d'infection par un autre virus, favorisée par la multiplicité des sérotypes.

Les rhinovirus sont en cause dans 50 % des cas [469] (niveau de preuve 2). Les autres virus impliqués sont les adénovirus, influenza et para-influenza, le VRS, l'entérovirus et le coronavirus [493] (niveau de preuve 2) dont le SARS-CoV-2 (Covid-19) [494] (niveau de preuve 4). Dans une étude allemande multicentrique de cohorte portant sur une population adulte présentant des critères diagnostiques de RSAV, la proportion de patients présentant une infection au SARS-CoV-2 était de 10,7 % [495] (niveau de preuve 2). La présence d'une anosmie et le traçage d'un contact avec une personne infectée étaient les deux principaux facteurs prédictifs positifs retrouvés, tandis que la présence de maux de gorge était un facteur prédictif négatif.

En cas de surinfection bactérienne, les germes les plus souvent impliqués sont ceux habituellement retrouvés au niveau de la sphère ORL, à savoir *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharralis* et *Staphylococcus aureus* [496] (niveau de preuve 1).

9.1.4. Diagnostic

9.1.4.1. Critères diagnostics

9.1.4.1.1. Rhinosinusite aiguë virale et rhinosinusite aiguë post-virale

Les différentes conférences de consensus s'accordent sur le fait que le diagnostic positif de RSAV est exclusivement clinique [473, 474, 497, 498] (niveau de preuve 1).

Les recommandations européennes (EPOS 2020) [474] (niveau de preuve 1) définissent la RSA (englobant la RSAV et RSAPV) comme une inflammation

nasosinusienne évoluant depuis moins de 12 semaines, avec apparition soudaine d'au moins deux symptômes parmi les suivants (comprenant obligatoirement un des deux premiers listés) :

- obstruction/congestion nasale ;
- rhinorrhée (antérieure/postérieure) ;
- douleur ou sensation de pression faciale ; une douleur faciale sans signes rhinologiques n'est pas évocatrice de RSA, ce qui explique l'association obligatoire à l'un des deux symptômes précédents [499] (niveau de preuve 2) ;
- hypo-/anosmie.

La RSAV correspond à une durée d'évolution inférieure à 10 jours, la RSAPV entre 10 jours et 12 semaines. Notons qu'une RSAPV peut être évoquée dès le 5e jour en cas d'aggravation des symptômes après une phase d'amélioration initiale [474] (niveau de preuve 1). Au-delà de 12 semaines, on parlera de rhinosinusite chronique (RSC), vaste pathologie qui ne sera pas abordée dans cette section.

Toujours selon l'EPOS 2020 [474] (niveau de preuve 1), la définition de la RSA chez l'enfant diffère légèrement au niveau des symptômes, requérant la présence de deux symptômes parmi les suivants :

- obstruction/congestion nasale ;
- rhinorrhée ; notons que le caractère postérieur de la rhinorrhée, tout comme l'hyposmie, ne font pas partie des critères pédiatriques, contrairement à la RSAV de l'adulte, probablement en raison de la difficulté à décrire ces symptômes chez l'enfant [482] (niveau de preuve 2) ;
- toux diurne et nocturne ; cette dernière est le symptôme le plus fréquemment retrouvé chez l'enfant [500] (niveau de preuve 4).

Les recommandations américaines (ICAR-RS-2021) [473] (niveau de preuve 1) s'accordent sur les symptômes à rechercher, mais adoptent une subdivision chronologique différente, ne retenant pas le phénotype de RSAPV : on parlera de RSA pour des symptômes évoluant depuis moins de 4 semaines, de rhinosinusite subaiguë entre 4 et 12 semaines, et de RSC au-delà de 12 semaines.

9.1.4.1.2. *Rhinosinusite aiguë bactérienne (RSAB)*

Selon l'EPOS 2020 [474], le diagnostic de RSAB repose sur la présence d'au moins trois des critères suivants :

- fièvre > 38 °C ;
- aggravation des symptômes après une phase d'amélioration initiale. Notons que ce critère est commun avec la RSAPV ;
- douleur faciale unilatérale, en particulier douleur dans l'arcade dentaire supérieure, qui est fortement corrélée à une culture bactérienne positive sur les prélèvements sinusiens [501] (niveau de preuve 2) ;
- rhinorrhée purulente; elle témoigne de la présence de polynucléaires neutrophiles, mais n'est toutefois pas pathognomonique d'une infection bactérienne [501] (niveau de preuve 2) ;
- une élévation de la vitesse de sédimentation (VS) ou de la C-reactive protein (CRP), corrélée à une culture bactérienne positive sur les prélèvements sinusiens [501] (niveau de preuve 4).

9.1.4.1.3. Rhinosinusite aiguë récurrente (RSAR)

La RSAR est définie par la survenue de 4 RSA par an, avec périodes libres de tout symptôme entre les épisodes

[503] (niveau de preuve 2). L'EPOS 2020 recommande la réalisation d'une endoscopie nasale ou d'une TDM rhinosinusienne à la recherche d'un diagnostic différentiel avant de poser le diagnostic de RSAR [474] (niveau de preuve 1).

Recommandation 29

Il est recommandé de se fonder exclusivement sur des critères cliniques pour le diagnostic de rhinosinusite aiguë virale et de rhinosinusite aiguë post-virale. (Grade A)

9.1.4.2. Examens complémentaires

9.1.4.2.1. Bilan biologique inflammatoire sanguin

Ce bilan n'est pas indiqué en cas de RSAV non compliquée. Si le dosage de la VS ou de la CRP peut contribuer au diagnostic de RSAB, il reste facultatif. Un bilan biologique s'impose en revanche en cas de suspicion de complication de RSAB [498] (niveau de preuve 1).

9.1.4.2.2. Imagerie sinusienne (radiographie, TDM)

L'imagerie n'est pas nécessaire au diagnostic de RSA. Malgré cette recommandation forte et consensuelle, une étude récente met en évidence une prescription abusive de radiographie des sinus pour RSAV dans 55 % des cas, et de TDM dans 12 % des cas [471] (niveau de preuve 2). Rappelons qu'il n'y a plus d'indication à réaliser une radiographie des sinus à la recherche de cause infectieuse.

De plus, l'existence d'une opacité radiologique des sinus n'est pas prédictive de surinfection bactérienne. En effet, on peut retrouver un comblement uni ou bilatéral du sinus maxillaire dans 87 % des RSAV [504] (niveau de preuve 2) et des anomalies du contenu du sinus maxillaire peuvent être retrouvées dans près des deux tiers de la population générale.

Une imagerie par TDM s'impose en revanche en cas de suspicion de complication de RSAB [498] (niveau de preuve 1).

9.1.4.2.3. Endoscopie nasale

Une endoscopie nasale n'est pas nécessaire au diagnostic de RSAV, mais sera utile en cas de :

- suspicion de RSAB pour identifier du pus au méat moyen et guider un prélèvement à visée bactériologique [505] (niveau de preuve 1) ;
- suspicion de RSAR à la recherche de facteurs anatomiques favorisant (infundibulum étroit, concha bullosa, cellule de Haller) [483] (niveau de preuve 4) ;
- doute sur un diagnostic différentiel tel que la polypose nasosinusienne [476] (niveau de preuve 1).

9.1.4.2.4. *Prélèvement sinusien pour analyse bactériologique*

L'identification d'un germe par prélèvement local n'est pas nécessaire pour évoquer le diagnostic de RSAB, mais va évidemment le confirmer s'il est réalisé.

La méthode de référence est la ponction sinusienne au niveau du méat inférieur. Cependant, un prélèvement protégé au méat moyen sous contrôle endoscopique est moins invasif, avec une fiabilité équivalente [505] (niveau de preuve 1).

Il est indiqué en cas de suspicion de complication de RSAB.

Recommandation 30

Il est recommandé de réaliser une endoscopie nasale à la recherche de facteurs anatomiques favorisant avant de poser le diagnostic de rhinosinusite aiguë récidivante ou si un diagnostic différentiel est envisagé. (Grade B)

En cas de suspicion de complication de rhinosinusite aiguë bactérienne, il est recommandé de réaliser un bilan biologique sanguin, une TDM des sinus avec injection, et un prélèvement protégé au méat moyen sous contrôle endoscopique à visée bactériologique. (Grade A)

9.1.4.3. *Diagnostics différentiels*

9.1.4.3.1. *Rhinosinusite (RAS) fongique invasive*

Cette RSA survient sur terrain d'immunodépression, avec une symptomatologie parfois similaire à la RSAV, mais un mode évolutif plus sévère et rapidement progressif [474].

9.1.4.3.2. *Exacerbation aiguë de rhinosinusite chronique (RSC)*

Il peut y avoir une confusion avec la RSAR en cas d'exacerbations fréquentes, la principale différence étant l'absence de retour à la normale entre les épisodes [476] (niveau de preuve 2).

9.1.4.3.3. *Rhinite allergique*

Il s'agit d'une pathologie fréquente touchant jusqu'à 20 % de la population générale adulte [470], et caractérisée par certains symptômes communs à la RSAV tels que l'obstruction nasale et la rhinorrhée. La présence d'éternuements, de prurit nasal, de larmoiement survenant sur terrain atopique doit permettre d'orienter le diagnostic. Celui-ci est confirmé lors d'un bilan allergologique par tests cutanés (prick tests) et sanguins (recherche d'IgE spécifiques) [470] (niveau de preuve 1).

9.1.4.3.4. *Pathologie dentaire*

Une pathologie dentaire est responsable de douleurs faciales, mais sans les signes rhinologiques classiques de la RSAV.

9.1.4.3.5. *Autres causes de douleurs faciales*

Il s'agit essentiellement de migraines, d'algies vasculaires de la face et de névralgies du trijumeau. Le contexte et l'absence de signes rhinologiques orientent le diagnostic.

9.1.4.3.6. *Autres causes rares*

Les vascularites peuvent se présenter avec des signes rhinologiques aspécifiques. L'endoscopie nasale retrouve volontiers une rhinite croûteuse. L'existence d'atteintes extrasinusiennes oriente le diagnostic.

Une brèche ostéoméningée doit être évoquée face à une rhinorrhée claire unilatérale isolée.

9.1.5. *Complications*

Les complications correspondent à celles des RSAB dans leurs localisations ethmoïdale, frontale ou sphénoïdale. Elles sont orbitaires dans 60 à 80 % des cas, intracrâniennes dans 15 à 20 % des cas, et ostéitiques dans 5 % des cas [474]. Elles constituent un mode d'évolution rare de la RSAB, avec une incidence estimée à 3 patients pour 1 million par an [474] (niveau de preuve 1).

Elles doivent être évoquées devant les symptômes suivants : œdème péri-orbitaire, refoulement du globe oculaire, diplopie, ophtalmoplégie, baisse de l'acuité visuelle, céphalées importantes, voussure frontale, signes neurologiques, sepsis sévère.

Il est important de noter que la prescription d'antibiotiques dans la RSAB ne semble pas prévenir la survenue de complications [506] (niveau de preuve 2).

9.1.6. *Traitement*

9.1.6.1. Préventif

Compte tenu de leur variété, de la diversité de leurs sérotypes et de leur variabilité dans le temps, il n'existe pas de vaccination contre les virus impliqués dans la RSAV. La prévention de la RSAV repose, tout comme pour le SARS-CoV-2 dans le contexte actuel de pandémie de Covid-19, sur l'application des mesures barrières : masques faciaux, distanciation sociale, lavage de mains et gel hydroalcoolique.

9.1.6.2. Antibiotiques

Comme mis en évidence par une revue Cochrane de 2018 [472] (niveau de preuve 1), l'ensemble des données de la littérature ne reconnaît aucune place pour les antibiotiques dans la RSAV non compliquée. Dans la RSAB, un bénéfice modéré a été mis en évidence chez l'adulte, mais pas chez l'enfant. En effet, il a été constaté dans la population pédiatrique une faible efficacité en comparaison d'un placebo, mais avec des effets indésirables plus importants [474] (niveau de preuve 1).

L'enjeu de l'évaluation clinique face à des symptômes de RSA est donc d'identifier de manière appropriée les signes évocateurs de RSAB pouvant faire envisager une antibiothérapie.

La «Fiche Mémo» de la Haute autorité de santé (HAS) de 2016 [507] (accord professionnel) recommande la prescription soit d'emblée, soit après 48 heures de traitement symptomatique sans amélioration clinique d'une antibiothérapie en cas de sinusite aiguë purulente de l'adulte avec au moins deux des trois critères suivants :

- persistance ou augmentation des douleurs sinusiennes infra-orbitaires malgré un traitement symptomatique prescrit pendant au moins 48 heures ;

- caractère unilatéral de la douleur et/ou son augmentation quand la tête est penchée en avant et/ou son caractère pulsatile et/ou son acmé en fin d'après-midi et la nuit ;
- augmentation de la rhinorrhée et caractère continu de la purulence. Ces signes ont d'autant plus de valeur qu'ils sont unilatéraux.

L'identification appropriée des signes de RSAB semble cependant faire défaut, comme en témoigne une étude anglaise de 2018 [508] (niveau de preuve 2) portant sur une population adulte consultant pour des symptômes de RSA. Quarante-huit pour cent des patients se sont vu prescrire une antibiothérapie, alors que seuls 11 % en relevaient selon les critères diagnostiques recommandés.

Chez l'enfant sans facteurs de risque (asthme, cardiopathie, drépanocytose), les recommandations de la HAS de 2011 proposent deux options face à une sinusite maxillaire aiguë bactérienne (c'est-à-dire une RSAB) : soit une surveillance sous traitement symptomatique avec réévaluation à 3-4 jours, soit la prescription d'antibiotiques d'emblée [509] (niveau de preuve 1). La balance bénéfique/risque est laissée à l'appréciation du médecin responsable de la prise en charge.

En cas de complications, une prise en charge hospitalière est la plupart du temps proposée, chez l'adulte comme chez l'enfant, et comprend une antibiothérapie intraveineuse à large spectre.

L'antibiothérapie de première intention en cas de RSAB maxillaire non compliquée est l'amoxicilline, chez l'adulte comme chez l'enfant. Le lecteur peut se référer aux recommandations de la HAS de 2011 pour plus de détails sur le choix de la molécule, notamment en cas de RSAB frontale, ethmoïdale, sphénoïdale, ou de RSAB compliquée [509] (niveau de preuve 1).

9.1.6.3. Traitement symptomatiques

Leur efficacité, au niveau de preuve souvent faible, a été évaluée à travers plusieurs revues Cochrane de la littérature, dont les résultats sont présentés dans le tableau 13. On retiendra que les corticoïdes par voie générale n'ont pas d'efficacité démontrée dans la RSAV et la RSAPV [510] (niveau de preuve 1). On rappelle également le risque d'effets indésirables graves (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, poussée hypertensive, troubles du rythme cardiaque) liés à la mauvaise utilisation des décongestionnants nasaux (disponibles chez l'adulte et l'enfant de plus de 15 ans), imposant la plus grande prudence dans l'utilisation de ces derniers dans la RSA [511] (niveau de preuve 2).

Tableau 13 Place des traitements symptomatiques dans la rhinosinusite aiguë virale (RSAV) et post-virale (RSAPV).

| Traitement | RSAV | RSAPV |
|--|--|---|
| Paracétamol [512] (niveau de preuve 1) | Efficacité sur l'obstruction nasale et la rhinorrhée | Absence de données |
| Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [513] (niveau de preuve 1) | Efficacité sur la douleur | Absence de données |
| Anti-histaminiques [514] (niveau de preuve 1) | Effet global bénéfique chez l'adulte sur les deux premiers jours | Pas d'efficacité démontrée |
| Décongestionnants oraux ou nasaux [515] (niveau de preuve 1) | Faible effet bénéfique chez l'adulte, mais risque d'effets indésirables graves | Pourrait avoir un effet bénéfique sur la clairance mucociliaire, mais efficacité clinique non démontrée |
| Association décongestionnants-anti-histaminiques-analgésiques [516] (niveau de preuve 1) | Effet global bénéfique chez l'adulte et le grand enfant | Absence de données |
| Ipratropium bromide (Atrovent®) intranasal [517] (niveau de preuve 1) | Efficacité sur la rhinorrhée | Absence de données |
| Lavages de nez au sérum physiologique [518] (niveau de preuve 1) | Efficacité sur l'obstruction nasale et la rhinorrhée, en particulier chez l'enfant | pourrait avoir une efficacité sur la rhinorrhée postérieure chez l'adulte, niveau de preuve très faible |
| Corticoïdes nasaux [519] (niveau de preuve 1) | Pas d'efficacité démontrée | Effet global bénéfique chez l'adulte et l'enfant |
| Zinc [520] (niveau de preuve 1) | Réduit la durée d'évolution si administré dans les 24 premières heures | Absence de données |
| Phytothérapie | Effet global bénéfique de BNO1016, Cineole et Andrographis paniculata SHA-10 | Efficacité sur la congestion nasale de BNO1016, Cyclamen europaeum et Pelagorium sidoides |
| Vitamine C [521] (niveau de preuve 1) | Efficacité sur la durée et la sévérité des symptômes | Absence de données |
| Exercice physique régulier [522] (niveau de preuve 1) | Effet préventif | Absence de données |

Recommandation 31

Il n'est pas recommandé de proposer une antibiothérapie ou une corticothérapie par voie générale dans la prise en charge de la rhinosinusite aiguë virale et de la rhinosinusite aiguë post-virale. (Grade A)

Compte tenu du caractère bénin et spontanément résolutif de la rhinosinusite aiguë virale et de la rhinosinusite aiguë post-virale, un traitement symptomatique n'est recommandé que si les symptômes cliniques sont très gênants pour le patient. Le choix du ou des traitements doit être adapté à la symptomatologie. (Accord professionnel)

Compte tenu du risque de survenue d'effets indésirables graves liés à la prise de décongestionnants oraux ou nasaux, leur prescription doit être encadrée et faire l'objet d'une grande prudence. (Grade B)

En présence de signes évocateurs de rhinosinusite aiguë bactérienne invalidante non compliquée chez l'adulte uniquement, une antibiothérapie peut être prescrite, avec un bénéfice démontré, mais modéré. (Grade A)

La rhinosinusite aiguë bactérienne avec signes de complication impose une antibiothérapie chez l'adulte comme chez l'enfant. (Grade A)

9.1.7. Conclusion

La RSAV est une pathologie très fréquente, caractérisée par sa bénignité et son caractère spontanément résolutif, ne nécessitant pas de consultation médicale systématique. Une durée de symptômes au-delà de 10 jours n'est pas synonyme de surinfection bactérienne, et correspond la plupart du temps à une RSAPV, affection également banale. L'évolution vers une RSAB, rare, répond à des critères diagnostiques stricts qui doivent être connus et recherchés. L'intérêt d'une prescription antibiotique en cas de RSAB reste modéré, et est laissé à l'appréciation du médecin.

Ces considérations cliniques rassurantes contrastent avec un coût majeur en termes de santé publique, lié à un excès de consultations médicales, un recours inadapté aux examens complémentaires, une surconsommation médicamenteuse et un absentéisme professionnel.

Ces données soulignent la nécessité d'une meilleure sensibilisation de la population générale ainsi que du corps médical pour réduire ces dépenses inutiles et évitables.

Une grille d'analyse de la littérature [468–522]. (Voir **Grille d'analyse de la littérature**)

9.2. Papillomes inversés et exophytiques des fosses nasales et des sinus : aspects cliniques et prise en charge, liens avec le virus HPV

9.2.1. Introduction

Au sein des tumeurs nasosinusiennes de type épithélial, la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017 regroupe sous le nom de papillomes nasosinusiens trois types histologiques : les papillomes inversés (62 %), les papillomes exophytiques (32 %) et les papillomes oncocytiques (6 %) [523]. Ces papillomes, également appelés schneidériens, représentent 0,5 à 4 % des tumeurs des fosses nasales et des sinus. Le rôle du papillomavirus humain (human papillomavirus [HPV]) est suspecté depuis de nombreuses années comme facteur impliqué dans la genèse et la croissance de ces papillomes, mais celui-ci reste contradictoire d'une étude à l'autre. Dans cette section, nous nous intéresserons au rôle d'HPV dans la physiopathologie des papillomes inversés et papillomes exophytiques florides, mais ne traiterons pas des papillomes oncocytaires.

9.2.2. HPV et papillome inversé des fosses nasales et des sinus

Le papillome inversé nasosinusien est une tumeur épithéliale bénigne des fosses nasales et des sinus appartenant au groupe des papillomes schneidériens. L'âge moyen de survenue est de 55 ans, avec une prédominance masculine (sex-ratio de 3/1) [524]. Il se caractérise par une agressivité locale, des récurrences fréquentes en cas d'exérèse limitée et un risque de transformation maligne en carcinome épidermoïde, estimé entre 5 et 15 % [524, 525]. Les papillomes inversés représentent entre 0,4 et 7 % des tumeurs sinonasales avec une incidence évaluée entre 0,2 et 1,5/100 000 par an [526]. Compte tenu des symptômes rhinologiques aspécifiques (obstruction nasale, rhinorrhée, hyposmie, céphalées, épistaxis, etc.), la découverte d'un papillome inversé est souvent tardive, 1 à 4 ans après le début des symptômes, voire fortuite, en cas de forme asymptomatique [527]. L'aspect clinique endoscopique est typique (Figure 15) : polype unilatéral, framboisé,

polylobé, friable et saignant au contact, mais le diagnostic reste histologique après biopsies sous anesthésie locale ou générale (risque de faux négatif en cas de biopsie trop superficielle). Les examens d'imagerie permettent d'évaluer l'extension de la tumeur et sa zone d'insertion (Figure 16) [524]. Le scanner des sinus sans injection (masse isodense généralement centrée sur le méat moyen, avec calcifications en son sein dans 20 % des cas, et lyse osseuse ± hyperostose en regard de la zone d'implantation) ainsi que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (hyposignal T1 et aspect cérébriforme caractéristique en T2) permettent souvent d'évoquer le diagnostic avant même les biopsies. Le traitement est chirurgical (par voie endonasale le plus souvent, et rarement par voie externe), et permet de traiter les symptômes, mais aussi de demander une analyse anatomopathologique complète de la pièce opératoire afin de rechercher des zones de transformation (Figure 17 et Figure 18) [528]. Le succès de la chirurgie, réduisant le risque de récurrence, repose sur l'exérèse en totalité de la zone d'implantation. La surveillance clinique et radiographique par IRM reste la règle, afin de dépister précocement les récurrences (majorité des récurrences dans les 2 ans suivant la chirurgie).

La physiopathologie du papillome inversé reste encore méconnue [529]. Des facteurs environnementaux (tabac et solvants) et atopiques ont été incriminés dans sa genèse et la récurrence, sans qu'aucun lien formel de causalité n'ait pu être établi [530, 531]. Les potentiels de récurrence et de transformation maligne ont fait rapidement suspecter le rôle d'un virus oncopathogène, le comportement des papillomes inversés ressemblant fortement à celui des papillomatoses respiratoires [532]. Le rôle de l'EBV a été étudié, avant d'être abandonné, car peu présent dans les papillomes inversés [533]. L'HPV a été suspecté dès 1983 dans la physiopathologie du papillome inversé [534]. Cette hypothèse se fondait sur la mise en évidence d'ADN d'HPV dans un cas de papillome inversé par Syrjänen et al. Il s'en est suivi la publication d'une série de 11 cas de papillomes inversés et 3 cas de carcinomes épidermoïdes développés sur papillomes inversés. Syrjänen et al. retrouvaient dans plus de 50 % des cas la présence d'HPV de sérotype 5/11 ou 16, avec une prévalence variant selon la technique de détection utilisée, confirmant ainsi l'implication probable d'HPV [535]. Néanmoins, les études restent très contradictoires quant à son implication dans leur survenue et leur transformation. Des méta-analyses retrouvent une prévalence d'HPV variant de 17 à 38 % (0 à 70 % dans les séries individuelles) [536, 537]. Plusieurs hypothèses ont été proposées afin d'expliquer cette disparité de prévalence. La grande variabilité des méthodes de détection d'HPV (PCR dont les modalités varient d'une étude à l'autre, hybridation in situ, Southern Blot et immunohistochimie) et l'origine géographique des patients (prévalence supposée moins élevée dans les pays européens et américains comparée à celle des pays de l'Est et de l'Asie) ont été initialement proposées afin d'expliquer ces différences de prévalence, mais rapidement invalidées [532, 537]. En 2013, la méta-analyse de Syrjänen et al. regroupant 76 études depuis 2012 avec 1956 cas de papillomes schneidériens tous types histologiques confondus retrouvait une prévalence globale de 38,8 % d'HPV, et 37,8 % d'HPV dans les papillomes inversés [536]. Contrairement aux études précédentes, les auteurs n'expliquaient pas l'hétérogénéité des prévalences d'HPV par la disparité des techniques de détection ni par la variabilité des origines géographiques, mais la rapportaient aux différences histologiques, et notamment la présence ou non d'une dysplasie, associée de façon significative à la présence d'HPV. La méta-analyse de Lawson et al. publiée en 2008 retrouvait également une prévalence comparable, quelle que soit la technique utilisée [537]. Quinze

études utilisaient une technique d'hybridation in situ avec une prévalence d'HPV à 26,8 % (IC 95 % [16,4–37,2 %]), tandis que 11 autres utilisaient une technique de PCR avec sondes d'amorce consensuelles avec une prévalence estimée à 25,2 % (IC 95 % [14,7–35,6 %]), et 10 études utilisaient une PCR avec sondes d'amorce spécifiques, avec une prévalence estimée à 23,6 % (IC 95 % [12,2–35,0 %]). Il n'existait pas de différence significative selon la provenance géographique : 117 cas positifs/433 cas d'Amérique du Nord, soit une prévalence de 27,8 % (IC 95 % [18,2–37,3 %]), 45 cas positifs/166 cas d'Europe, soit une prévalence de 36,7 % (IC 95 % [10,9–62,5 %]) et 35 cas positifs/108 cas d'Asie de l'Est, soit une prévalence de 34,5 % (IC 95 % [6,3–62,7 %]). Les taux de détection d'HPV augmentaient avec une tendance significative ($p = 0,02$) dans les papillomes inversés avec dysplasie de haut grade (prévalence de 55,8 %, IC 95 % [30,5–81,0 %]) et ceux avec transformation carcinomateuse (prévalence de 55,1 %, IC 95 % [37,0–73,2 %]) comparés aux papillomes inversés sans dysplasie ou avec dysplasie légère à modérée (prévalence de 22,3 %, IC 95 % [15,9–28,6 %]). Les sérotypes dits de «faible risque» (HPV 6/11) étaient majoritairement retrouvés, comparés à ceux de «haut risque» (HPV 16/18) (ratio de 2,8/1). La distribution des sérotypes variait également en fonction du grade histologique des papillomes inversés : les sérotypes HPV 6/11 prédominaient dans les papillomes inversés sans ou avec dysplasie légère à modérée (ratio sérotypes bas risques/hauts risques = 4,8/1), tandis que dans les papillomes inversés avec dysplasie de haut grade, le ratio sérotypes bas risques/hauts risques était 1,1/1 et s'inversait pour les papillomes transformés (1/2,4). Des récives étaient notées chez 44/236 patients avec une association forte entre la présence d'HPV et l'existence de récive (OR de 10,2, IC 95 % [3,2–32,8]). HPV était détecté dans 27 cas/44 de récive (57,9 %, IC 95 % [31,6–84,2 %]) et dans 24 cas/192 sans récive (9,7 %, IC 95 % [4,4–15,0 %]).

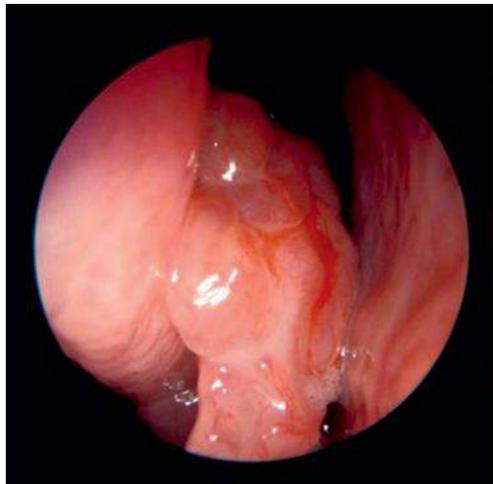


Figure 15 : Aspect endoscopique classique d'un papillome inversé de la fosse nasale droite. Polype unilatéral, framboisé, polylobé, friable et saignant au contact.

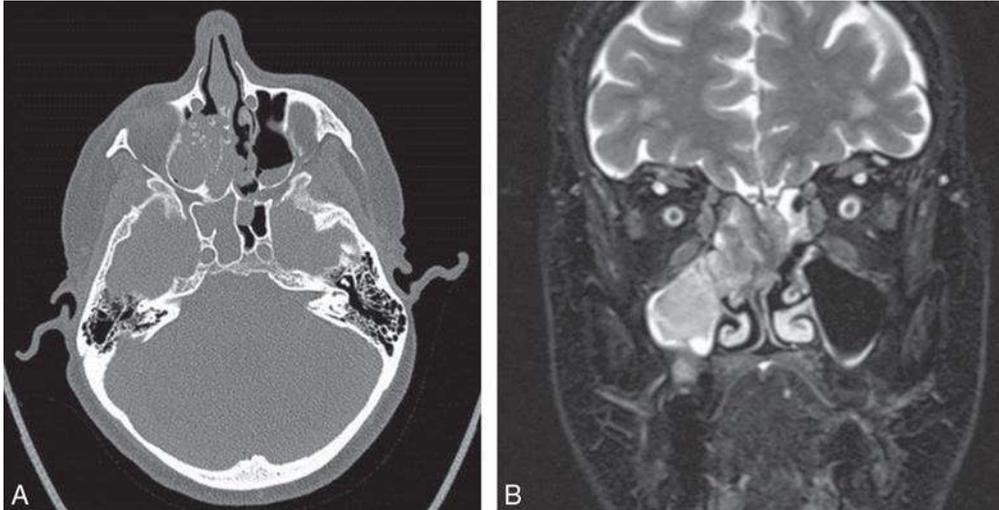


Figure 16 : Aspect radiologique d'un papillome inversé.

- A. Coupe axiale d'une TDM des sinus sans injection pour papillome inversé retrouvant un comblement aspécifique au niveau de l'ostium du méat moyen droit.
- B. IRM avec aspect classique cérébriforme sur une séquence en signal T2.

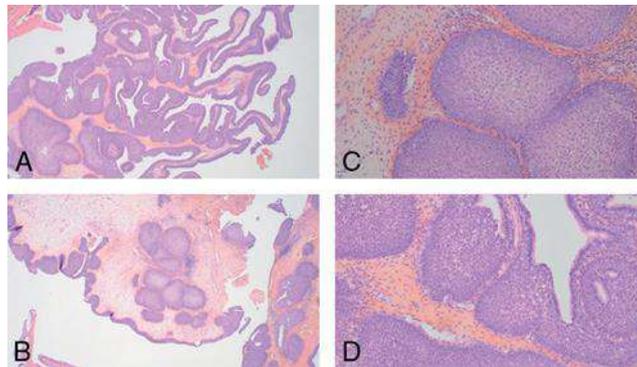


Figure 17 : Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (HES).

- A. À grossissement $\times 20$, architecture papillaire prédominante.
- B. À grossissement $\times 20$, architecture «inversée» prédominante avec invaginations de l'épithélium dans le chorion.
- C. À grossissement $\times 100$, épithélium de type malpighien avec quelques polynucléaires éosinophiles au sein de l'épithélium.
- D. À grossissement $\times 100$, épithélium de type «transitionnel» : aspect morphologique entre de l'épithélium respiratoire et de l'épithélium malpighien, avec cellules respiratoires ciliées en surface et quelques polynucléaires éosinophiles au sein de l'épithélium.

Source : Dr Alice Boyez, service d'anatomopathologie, centre hospitalier intercommunal de Créteil.

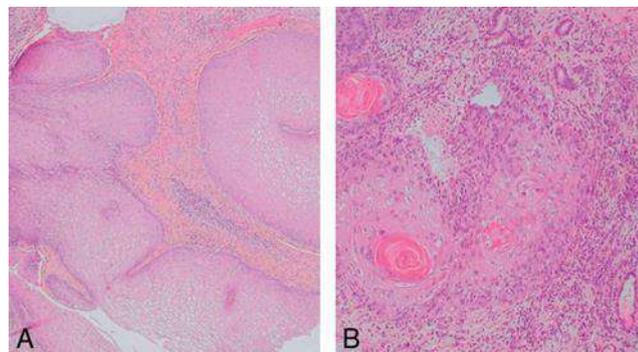


Figure 18 : Coupe histologique d'un papillome inversé transformé ou carcinome épidermoïde sur papillome inversé.

Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (HES), grossissement $\times 40$. Images de la même lésion montrant des zones de papillome inversé avec invaginations endophytiques (A) ; des zones de carcinome épidermoïde – massifs à contours anguleux, mal délimités avec enroulement autour de kératine et atypies nucléaires (B).

Source : Dr Michel Wassef, service d'anatomopathologie, Hôpital Lariboisière.

Les rôles d'HPV et de chaque sérotype dans la croissance, la récurrence et la transformation maligne font l'objet de nombreuses recherches et controverses [524, 536–538]. L'ADN d'HPV, par ses capacités d'intégration dans le génome cellulaire, pourrait induire une surexpression des oncoprotéines E5, E6 et E7 [539–542]. Ces dernières désactivent des protéines régulatrices du cycle cellulaire telles que p16, p21, p27, p53, la cycline D1 et la protéine du gène du rétinoblastome (pRb). Dans leur étude portant sur 20 cas de papillomes inversés, Altavilla et al. retrouvaient une expression d'HPV dans 14/20 (70 %) cas par RT-PCR [539]. Dans une grande majorité des tumeurs HPV+ sans dysplasie, l'immunohistochimie mettait en évidence un marquage important de p16, p21, p27, pRb et de la cycline D1 et peu ou pas d'expression de p53 : HPV+p53-, 12 (63,15 %) ; HPV+p53+, 2 (10,52 %) ; HPV-p53+, 3 (15,78 %) et HPV-p53-, 2 (10,52 %).

A contrario, les tumeurs avec dysplasie étaient significativement associées à une expression augmentée de p53. Les oncoprotéines virales se liaient avec la protéine p53, aboutissant ainsi à une inactivation de p53 sauvage, tandis qu'elles provoqueraient des mutations de p53, réduisant le contrôle de la croissance cellulaire (Figure 19). Cette étude suggère donc une association entre la surexpression de p53 mutée dans les zones dysplasiques ou transformées et son absence dans les tissus sains et papillomes inversés non dysplasiques ou non transformés, augmentant ainsi la prolifération cellulaire et l'apoptose, et réduisant l'inhibition de l'apoptose, comme l'ont montré Guichard et al. [543]. Le rôle de p21, une protéine induisant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G1, et dont l'expression est elle-même induite par p53, a également été étudié. L'étude de Katori et al. retrouvait une augmentation significative du marquage de p21 et p53 par immunohistochimie dans les cas de papillomes inversés avec dysplasie sévère, papillomes inversés avec carcinome in situ et carcinome invasif par rapport à de la muqueuse nasale saine [544]. Une augmentation significative de la dysplasie était observée dans le groupe HPV 6/11 et 16/18 positif, comparé au groupe HPV 6/11 et 16/18 négatif. Une diminution significative de l'expression de p21 et p53 était observée dans le groupe papillomes inversés 16/18 positif par rapport au groupe papillomes inversés 16/18 négatif. A contrario, d'autres études suggèrent un mécanisme de transformation non HPV/non p53 induit. Ainsi, dans l'étude de Sham et al., seuls 3 papillomes inversés/73 (4,1 %) étaient positifs à HPV, avec une expression de p53 limitée aux cellules basales et parabasales dans seulement 19 % des cas de papillomes inversés [545], tandis qu'une expression forte et diffuse de la protéine p21 était observée dans 99 % des cas de papillomes inversés au niveau nucléaire. De même, l'étude de Buchwald et al. contredit l'hypothèse d'une régulation via p53/HPV. Seuls 4/30 (13 %) carcinomes développés sur papillomes inversés étaient HPV positifs avec une expression réduite de p53 dans les carcinomes HPV positifs, tandis que les carcinomes HPV négatifs surexprimaient p53 [546]. Le rôle pro-oncogène d'HPV est de plus en plus remis en question, au profit de l'hypothèse de mutations d'EGFR, déjà incriminée dans d'autres types de cancer, et dont le mécanisme pro-oncogène sur les papillomes inversés serait indépendant de l'infection par HPV [547, 548].

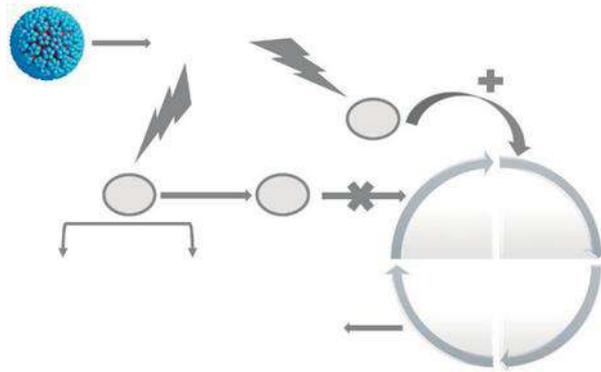


Figure 19 : Mécanisme d'activation de la croissance cellulaire HPV-induite. HPV : human papillomavirus ; Rb : rétinoblastome. [recomposer simplement]

9.2.3. HPV et papillome exophytique des fosses nasales

Les papillomes exophytiques touchent essentiellement des patients jeunes (âge moyen de 36 à 44 ans selon les études) et de sexe masculin [549, 550]. Ils atteignent préférentiellement la paroi médiale des fosses nasales (septum et vestibule nasal), correspondant à des zones de transition entre un épithélium squameux pseudostratifié et un épithélium respiratoire [549]. Ils peuvent être uni ou bifocaux, voire être caractérisés par des formes multifocales alors appelées florides dans certains cas. Il existe un risque non négligeable de récurrence après traitement chirurgical, variant de 22 à 36 %, rendant difficile leur prise en charge [549–551]. Classiquement, ils sont découverts sur symptômes rhinologiques non spécifiques (obstruction nasale, épistaxis, rhinorrhée, etc.) faisant découvrir une tumeur à l'aspect endoscopique typique : tumeur papillomateuse du seuil vestibulaire nasal ou du septum antérieur, avec une large base d'implantation (Figure 20). Le scanner des sinus et l'IRM sont également non spécifiques : tumeur isodense ou isosignal T1 et T2, sans signe de lyse osseuse ni cartilagineuse (Figure 20).

Le rôle d'HPV, et notamment d'HPV 6 et 11, est incriminé depuis de nombreuses années dans la genèse des papillomes exophytiques [552]. En effet, des koilocytes, séquelles cellulaires d'infection par HPV, ont été observés au niveau histologique tandis que de l'ADN d'HPV a été mis en évidence [553]. Dans leur méta-analyse regroupant 22 études analysant la présence d'HPV dans les papillomes exophytiques, Syrjänen et al. retrouvent une prévalence d'HPV dans 65,3 % des cas [536]. Comparée à de la muqueuse nasale saine, la prévalence d'HPV dans les papillomes exophytiques était bien supérieure à la normale (OR à 34,64 ; IC 95 % [18,19 ; 68,35]). Sur 16 papillomes exophytiques, Buchwald et al. retrouvent une prévalence d'ADN d'HPV détecté par RT-PCR et hybridation in situ de 69 %, de sérotype 6 et/ou 11 [554]. Peu d'études se sont intéressées aux formes florides. Dans leur étude rétrospective sur 10 ans regroupant 13 patients avec papillomes exophytiques dont 3 formes florides, Glatre et al. retrouvaient 62 % de stigmates d'infection virale à HPV (koilocytes) et de l'ADN d'HPV 6/11 détecté par PCR dans 100 % des cas [549]. La prévalence d'HPV serait plus importante dans les formes récidivantes de papillomes nasosinusiens comparativement aux formes non récidivantes [555].

Bien que normalement non pro-oncogènes, des lésions dysplasiques sont visibles dans les papillomes exophytiques HPV 6/11 induits. La prévalence de lésions dysplasiques varie de 11 à 31 % [538, 549]. La transformation maligne des papillomes exophytiques est exceptionnelle et n'a été que peu décrite dans la

littérature. Terada décrit le cas d'un patient de 58 ans ayant développé un carcinome épidermoïde sur papillome exophytique unilatéral [556]. La recherche d'HPV était négative sur l'ensemble des prélèvements de la pièce opératoire. A contrario, Buchwald et al. décrivent le cas d'un carcinome développé sur papillome exophytique septal. La recherche d'ADN d'HPV était positive à HPV 6/11 par hybridation in situ et RT-PCR, tandis que la recherche d'EBV était négative [557].



Figure 20 : Aspects morphologique, radiologique et histologique d'un papillome exophytique de la fosse nasale.

A. Aspect d'un papillome exophytique développé à la partie antérieure du septum de la fosse nasale gauche. B. Coupe axiale d'une TDM des sinus sans injection d'un papillome exophytique retrouvant un comblement aspécifique de la fosse nasale sans lyse osseuse ni cartilagineuse.

C. À grossissement $\times 100$, coupe histologique d'un papillome exophytique retrouvant des frondes papillaires avec des axes fibrovasculaires couverts par un épithélium malpighien à transitionnel, cilié et pseudostratifié.

9.2.4. Conclusion

HPV est très probablement impliqué dans la pathogenèse des papillomes inversés, mais les données actuelles ne permettent pas de déterminer avec certitude son rôle précis dans la formation, la croissance et le développement de ces tumeurs. Concernant les papillomes exophytiques, et notamment les formes florides, le rôle d'HPV semble confirmé dans leur genèse et leur récurrence, mais encore incertain dans les rares cas de transformation maligne. La confirmation de sérotypes identiques à ceux des papillomatoses laryngées, et donc le recours aux mêmes thérapeutiques antivirales, pourrait aider à leur prise en charge encore difficile à l'heure actuelle.

9.3. Anosmie

9.3.1. Covid 19

9.3.1.1. Introduction

Le rôle prépondérant des infections virales dans l'apparition de troubles de l'odorat est connu depuis plusieurs décennies. De fait, les virus représentent la première cause de dysosmie : ils pourraient être responsables des troubles de l'odorat chez 20 à 30 % des patients [558]. Les rhinovirus, coronavirus, virus para-influenza et l'EBV ont notamment été mis en cause [559]. L'intérêt de la communauté scientifique et du grand public pour cette entité a été considérablement impacté par l'épidémie de SARS-CoV-2 qui a débuté en 2019. La survenue de troubles de l'odorat chez un grand nombre de patients a rapidement été rapportée, au point d'en faire un élément diagnostique à part entière [560]. L'objectif de cette section est de dresser un état des lieux des connaissances sur les dysosmies d'origine

virale, en décrivant les aspects liés aux infections à SARS-CoV-2 d'une part, et aux autres virus d'autre part.

9.3.1.2. Dysnosmies liées au SARS-CoV-2

9.3.1.2.1. *Epidémiologie*

Le SARS-CoV-2 est responsable de la plus grande pandémie mondiale depuis celle de la grippe A(H1N1) en 2009. Présent initialement en Chine à la fin de l'année 2019, il s'est rapidement propagé à l'ensemble de la planète.

L'infection à SARS-CoV-2, communément nommée Covid-19 (coronavirus infectious disease 2019), est une infection respiratoire dont les symptômes sont ceux d'un syndrome grippal associant : une toux sèche, de la fièvre, une dyspnée, des douleurs articulaires et musculaires et des malaises. D'autres symptômes moins fréquents ont aussi été rapportés comme la diarrhée, les douleurs abdominales, les nausées, les éruptions cutanées et les oppressions thoraciques.

Début 2020, plusieurs pays au Moyen-Orient, en Europe et aux États-Unis ont observé une nette augmentation de l'incidence des pertes de goût et de l'odorat liée à l'augmentation des cas de Covid-19. Une méta-analyse portant sur les données recueillies par 10 études ayant évalué la fonction olfactive de plus de 1600 patients Covid-19 a montré qu'au moins 57 % d'entre eux présenteraient une perte de l'odorat [561]. Les dysnosmies peuvent être diagnostiquées à l'aide de différentes méthodes allant de l'auto-évaluation par questionnaire aux mesures psychophysiques. La prévalence des troubles quantitatifs est de l'ordre de 20 % (entre 1 % et 5 % pour l'anosmie selon les études) ; celle des troubles qualitatifs varie entre 1 % et 5 % selon les études [562].

Assez rapidement, la perte de l'odorat a été reconnue comme étant un des symptômes clés permettant de faire le diagnostic de la Covid-19. Sur une population de 1984 patients dépistés par RT-PCR pour le SARS-CoV-2, la présence d'une perte brutale du goût et de l'odorat était hautement corrélée avec la positivité du test, avec une spécificité de 90,3 % et une valeur prédictive positive de 78,5 % [563].

Dans le même registre, Pierron et al. ont montré que l'incidence de la perte du goût ou de l'odorat au sein de la population française est étroitement corrélée à la propagation du SARS-CoV-2 sur les différents territoires. La déclaration d'une perte du goût et de l'odorat pourrait ainsi servir d'indicateur aux pouvoirs publics pour évaluer l'état de propagation de l'infection [564].

9.3.1.2.2. *Physiopathologie*

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore complètement élucidés.

L'invasion de la muqueuse olfactive s'effectuerait via le récepteur ACE2 exprimé au niveau des cellules sus-tentaculaires de la muqueuse olfactive. Chez le rongeur, seules les cellules sus-tentaculaires expriment le récepteur, les neurones olfactifs ne l'exprimant que très peu [565]. En théorie, il paraît donc probable qu'au niveau de l'épithélium olfactif seules les cellules de soutien soient infectées. C'est ce qui a été retrouvé dans une étude chez les hamsters dans laquelle aucun ARN viral n'avait été identifié au sein des neurones olfactifs, alors que l'infection massive des cellules de soutien entraînait une desquamation importante de l'épithélium olfactif [566]. D'un autre côté, plus récemment, des travaux ont pu identifier chez

l'homme et chez le hamster la présence du virus au niveau des neurones primaires [567].

Actuellement, deux principales hypothèses sont proposées pour expliquer le lien entre l'infection à SARS-CoV-2 et les troubles de l'odorat.

L'hypothèse initiale est celle d'un mécanisme «périphérique», où l'infection de la muqueuse olfactive s'accompagnerait d'un œdème des fentes olfactives : l'accès des molécules odorantes à l'épithélium neurosensoriel serait alors compromis, sans que les neurones olfactifs soient eux-mêmes altérés. L'IRM, lorsqu'elle est pratiquée précocement et avec des séquences adaptées (fortement pondérées T2), va également dans le sens de cette hypothèse. Une étude publiée en août 2020 a corrélé les scores olfactifs au degré d'obstruction des fentes olfactives à l'IRM pour 20 patients infectés au SARS-CoV-2, en comparant les données au stade initial (< 15 jours) et à un mois. Deux éléments sont intéressants à relever : d'une part, l'ensemble des patients présentaient, dans les 15 premiers jours de la maladie, une atteinte sévère de l'odorat avec des scores olfactifs très altérés ; d'autre part, l'IRM retrouvait pour 19 d'entre eux une obstruction des fentes olfactives dont l'amélioration à un mois était corrélée à la récupération sensorielle [568]. Cela expliquerait la réversibilité précoce de l'anosmie initiale observée chez la majorité des patients au décours de la phase aiguë. En règle générale, l'anosmie commence à régresser entre le 5^e et le 10^e jour, mais la récupération complète de l'odorat est plus longue et 35 % des patients se plaignent encore d'une perte d'odorat après le 4^e mois [569].

La deuxième hypothèse est celle d'une atteinte «neurotrophe» par invasion virale des neurones olfactifs. Une étude réalisée conjointement à partir de patients et de modélisations animales de la Covid-19 montre que l'origine de la perte de l'odorat peut être la conséquence d'une dégradation de l'organe sensoriel situé au niveau des fentes olfactives avec atteinte des neurones sensoriels infectés par SARS-CoV-2, mais aussi du nerf olfactif et des voies olfactives centrales. Fait remarquable, les modélisations animales révèlent qu'une fois à l'intérieur du cerveau, le virus se propage profondément à d'autres structures où il induit une forte réponse immunitaire [567]. Chez l'homme, des données concordantes obtenues en IRM vont aussi dans le sens d'une telle atteinte «centrale» chez certains patients. Plusieurs cas cliniques montrant des hypersignaux ou des anomalies des bulbes olfactifs en IRM ont été rapportés [570]. De plus, il semble que des données autopsiques chez des patients décédés de la Covid-19 auraient permis de confirmer la présence du virus au niveau des bulbes olfactifs [571].

Il est enfin possible que ces deux mécanismes coexistent, car si l'hypothèse «mécanique» explique la réversibilité précoce de l'anosmie initiale en quelques jours, elle ne peut pas expliquer la persistance de symptômes à long terme, ni les fluctuations des troubles de l'odorat rapportées par certains patients à moyen et long terme.

9.3.1.2.3. Présentation clinique

La perte d'odorat est le plus souvent associée à la perte du goût, mais elle peut aussi être isolée. Dans le contexte de pandémie, une anosmie brutale isolée doit alerter le patient et le clinicien sur une possible infection à SARS-CoV-2 [562, 563]. Elle survient habituellement brutalement au début de la maladie. Sa particularité est la quasi-absence de symptômes rhinologiques associés, tels que l'obstruction nasale ou la rhinorrhée. Le pourcentage de patients rapportant une obstruction nasale concomitante à l'apparition des troubles de l'odorat varie selon les études

de 3,6 % à 25 % [563, 572]. De la même manière, une faible proportion de patients rapporte la présence d'une rhinorrhée (environ 18 % [572]).

Il semble que la perte d'odorat soit surtout retrouvée chez les patients présentant des formes de la Covid-19 légères à modérées, mais ce constat est possiblement perturbé par plusieurs biais d'analyse. Notamment, l'âge des patients présentant des formes graves est plus élevé que ceux présentant des formes bénignes, leur «état olfactif» avant la maladie n'étant potentiellement pas normal et sa perte moins symptomatique [573].

9.3.1.2.4. Examen clinique

L'examen rhinologique est rarement pratiqué, du fait du risque potentiel de contamination. S'il est pratiqué, l'examen clinique initial peut retrouver un œdème des fentes olfactives qui disparaît le plus souvent au cours du premier mois [574]. Cet œdème peut être constaté cliniquement par endoscopie (Figure 21), mais il est plus facilement visible à l'imagerie () [568].

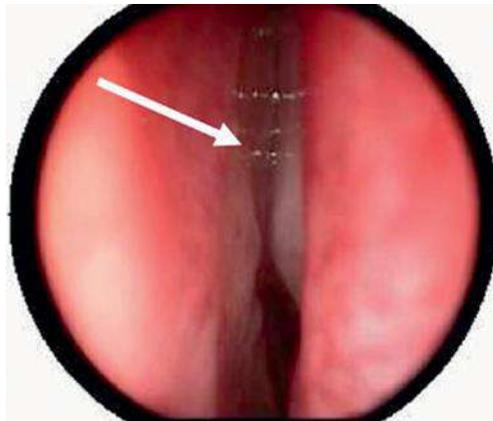


Figure 21 : Aspect endoscopique de la fente olfactive d'une fosse nasale gauche chez un patient présentant une perte d'odorat persistante à J20 du début des symptômes.

La muqueuse de la fente olfactive a un aspect suintant et œdématié.

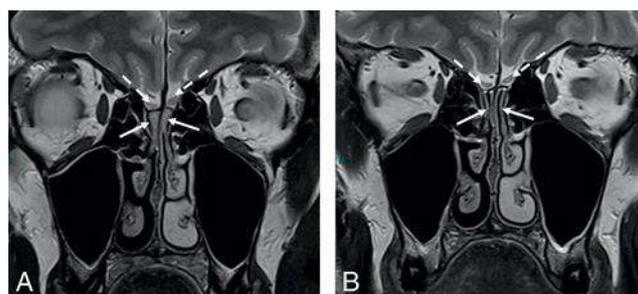


Figure 22 : IRM (coupes coronales) réalisée chez un patient infecté par le SARS-CoV2 à J7 du début des symptômes (A) et J35 (B). Les flèches pleines localisent l'obstruction complète des deux fentes olfactives, observée au début des symptômes (A) et qui régresse complètement à J35 laissant un aspect totalement perméable des fentes (B). Les flèches en pointillés ciblent les bulbes dont l'aspect est strictement normal à J-7 (A) et J-35(B).

Source : Dr Michael Eliezer.

9.3.1.2.5. Explorations complémentaires

L'évaluation de la perte de l'odorat est le plus souvent réalisée grâce à une auto-évaluation ou à l'utilisation d'une échelle analogique visuelle. Dans ce cas, elle est souvent plus «optimiste» que les tests psychophysiques olfactifs. De ce fait, il est

probable que la perte d'odorat post-Covid-19 soit sous-estimée au sein de la population atteinte [575].

Les tests psychophysiques olfactifs permettent d'évaluer quantitativement et qualitativement la perte de l'odorat. Il en existe plusieurs types [576] :

- les tests de dépistage : certains utilisent par exemple la technique de choix forcé. Cette technique ne permet que
- de dépister les pertes assez sévères, car les odorants sont utilisés à des concentrations usuelles. Afin que le test soit pertinent, il est recommandé d'utiliser au moins 7 odeurs et dans l'idéal 12 ;
- la recherche des seuils de détection et des capacités d'identification : pour les seuils, cette évaluation teste pour une même molécule odorante plusieurs concentrations (Sniffin' sticks®, Odoratest®). Le patient se voit donc présenter plusieurs concentrations pour chaque odorant selon une procédure qui permet de déterminer in fine un seuil de détection. Pour les capacités d'identification, plusieurs termes d'odeurs (généralement quatre) sont proposés au patient qui a pour tâche d'en choisir un parmi les quatre (par exemple Sniffin' sticks®, Odoratest®, ETOC® [European Test of Olfactory Capabilities], USPIT®). La combinaison des scores au seuil de détection et des capacités d'identification permet de confirmer la perte sensorielle, même quand celle-ci est légère, et de suivre l'évolution et la récupération de l'olfaction dans le temps. Il faut noter que certains tests utilisent en sus des tâches de discrimination olfactives [577-580] ;
- la rétro-olfaction peut aussi être évaluée, mais il n'existe pas de test commercialisé. Les tests sont «faits maison». Nous utilisons par exemple des yaourts de différentes saveurs, mais de texture identique présentés au patient à l'aveugle à la suite d'une phase d'apprentissage. Cela correspond en fait à une évaluation de la perception olfactive rétronasale [581]. L'IRM des voies olfactives est nécessaire afin de préciser le mécanisme mis en jeu dans le trouble de l'odorat. L'IRM peut ainsi apporter des arguments en faveur d'une origine «mécanique» par œdème des fentes olfactives (séquences fortement pondérées T2 centrées sur les fentes olfactives), ou d'une origine «centrale» par l'analyse des bulbes et voies olfactives centrales sur les séquences FLAIR [569]. Par ailleurs, l'IRM permet de rechercher un diagnostic différentiel, ce qui est particulièrement pertinent dans une période où l'examen clinique est déconseillé dans les 15 premiers jours, du fait du risque de contamination. L'anosmie peut notamment être un mode de révélation d'une tumeur de la fente olfactive [581].

La RT-PCR SARS-CoV-2 est également très utile, même en cas d'anosmies persistantes. Elle peut en effet rester positive de façon prolongée dans quelques cas de Covid-19 persistante [567]. De plus, en cas de persistance virale, les possibilités d'utilisation des traitements locaux à base de corticoïdes restent controversées.

9.3.1.2.6. Evolution

Au tout début de la maladie, la perte olfactive est profonde et sévère. Heureusement, pour la plupart des patients, elle s'améliore très rapidement au cours du premier mois. Hopkins et al. ont rapporté le suivi d'une auto-évaluation de la perte d'odorat pour 382 patients. Au début de la maladie, 86,4 % rapportaient une anosmie et 11,5 % une hyposmie sévère. À 1 semaine d'évolution, 80,1 % rapportaient une amélioration, 17,6 % aucun changement et

1,9 % une détérioration [582]. Vaira et al. ont retrouvé de leur côté, sur une série prospective de 88 patients atteints de la Covid-19, que 79,5 % commençaient à récupérer leur odorat dans les 15 premiers jours ; 25 % récupéraient complètement en 15 jours, 10,2 % entre 16 et 30 jours, 28,4 % entre 31 et 45 jours, et 15,9 % entre 46 et 70 jours après le début des symptômes [575].

Pour un petit pourcentage de patients, les troubles de l'odorat persistent à distance de l'infection initiale. Certains patients gardent un trouble à un degré variable (anosmie, hyposmie). D'autres patients, qui ont récupéré l'odorat au bout de quelques semaines, font une rechute brutale à distance. Cette rechute peut survenir après quelques semaines ou mois. À la différence du premier épisode, cette anosmie n'est pas associée à une agueusie. A priori, les patients qui se plaignent de troubles de l'odorat au cours de la phase prolongée ont eu une anosmie (ou agueusie) lors de la phase initiale.

Pour certains patients, cette anosmie est parfois associée à d'autres manifestations ORL : sensation de lourdeur, brûlure ou frémissements internes de la racine du nez, rhinorrhée, odynophagie [569]. Ils peuvent aussi présenter des parosmies. Il est fréquent que ces parosmies touchent par exemple les odeurs de café, moutarde, cola et parfums. Elles peuvent persister quelques mois avant de disparaître.

Ces constatations cliniques soutiennent l'hypothèse de l'atteinte neurotrophe du SARS-CoV-2, au moins pour une partie des patients. D'un autre côté, une étude réalisée conjointement à partir de modélisations animales de la Covid-19 et de patients présentant des symptômes prolongés de troubles olfactifs montre de façon surprenante que les tests classiques PCR nasopharyngés peuvent se révéler négatifs alors même que le virus persiste dans l'épithélium olfactif [566]. Ces éléments doivent être pris en compte pour adapter le diagnostic et la prise en charge des manifestations à long terme de la Covid-19.

En l'absence d'un recul suffisant, il est encore trop tôt pour parler d'éventuelles séquelles olfactives post-Covid-19. Si on se fonde sur nos connaissances concernant les atteintes olfactives post-virales, les troubles peuvent perdurer jusqu'à 2 ans. Dans notre expérience, en l'absence de comorbidités associées, la mise en route précoce d'une rééducation olfactive permet une récupération de l'odorat même tardive chez la plupart des patients atteints d'anosmie post-virale.

9.3.1.2.7. *Traitement*

Une revue de la littérature a permis de faire le point sur les différents traitements connus et testés dans les anosmies post-virales [583].

La rééducation olfactive est actuellement le traitement le plus efficace et le plus sûr dans cette indication. La finalité et l'objectif de cette rééducation doivent être expliqués au patient afin qu'il puisse y adhérer. Elle doit être initiée le plus rapidement possible. Plus tôt cette rééducation est débutée, meilleurs seront les résultats [583]. L'entraînement olfactif consiste en deux séances quotidiennes de stimulation olfactive de courte durée par l'utilisation de plusieurs odorants. Il existe plusieurs protocoles en fonction des centres ; certains sont téléchargeables (par exemple : <https://project.crn1.fr/odoratinfo/docs/questions/coronavirus/> ; <https://www.anosmie.org/@medias/docs/PRO/P.R.O-V1.1F.pdf>). Il est primordial que l'entraînement s'effectue en « pleine conscience » et non à l'aveugle : le patient doit prendre le temps de lire le nom de l'odorant à sentir avant de le renifler, l'objectif étant de favoriser la reconnexion entre les zones de la mémoire olfactive et les récepteurs de la muqueuse olfactive.

En phase aiguë, des lavages de nez au sérum physiologique avec ou sans corticoïdes peuvent être mis en place. Ils font partie de la deuxième ligne de traitements recommandés, mais sont à utiliser avec précaution dans cette infection encore mal comprise. Dans le cadre de l'anosmie post-Covid-19, les lavages de nez au sérum pourraient en effet se révéler très utiles au tout début de la maladie pour diminuer l'œdème muqueux localisé au niveau des fentes olfactives, mais l'utilisation conjointe de corticoïdes locaux devra tenir compte de la positivité de la PCR. Le traitement doit donc être discuté au cas par cas en fonction :

- des résultats de l'IRM : la persistance d'un œdème de la muqueuse olfactive au-delà de J15 pourrait en effet être accessible à un éventuel traitement anti-inflammatoire par lavages de nez et corticoïdes locaux, en cours d'évaluation [584], alors qu'une perméabilité normale des fentes orienterait vers une atteinte neurosensorielle ;
- des résultats de la PCR : pour l'instant, il n'est en effet pas recommandé d'utiliser les corticoïdes si la PCR est positive. Il est donc nécessaire de vérifier sa négativité avant d'initier le traitement corticoïde local.

9.3.2. Grippe

9.3.2.1. Introduction

Les troubles de l'odorat (anosmie, hyposmie, parosmie) sont une des spécificités de l'infection au virus SARS-CoV-2. Néanmoins, si la pandémie due au SARS-CoV-2 a considérablement augmenté la fréquence de consultation pour dysosmie post-virale dans la population générale, cette entité nosologique est connue et a été étudiée avant l'arrivée de la pandémie. Les causes de dysosmie sont variées : congénitale, vieillissement, post-traumatique, iatrogène, infection respiratoire virale, rhinosinusite chronique. Parmi ces causes, la dysosmie post-virale est sans doute la plus fréquente. Retrouvée dans 18 % à 42 % des causes d'anosmie [585–587], elle est probablement due à une grande variété de virus différents. Une étude a permis d'isoler la présence de rhinovirus, coronavirus, virus parainfluenza et EBV chez 24 patients porteurs d'un trouble de l'odorat post-viral [588]. Il est difficile de déterminer le type de virus impliqué lors de l'épisode infectieux initial.

Deux mécanismes principaux peuvent expliquer une anosmie ou une hyposmie suite à une infection virale des voies aériennes supérieures : un obstacle à l'arrivée des molécules odorantes dans l'épithélium olfactif, ou une destruction cellulaire sur la voie d'analyse olfactive. Dans le premier cas, en l'absence d'association avec une autre pathologie rhinosinusienne, le trouble de l'odorat est généralement transitoire. Dans le second cas, le trouble de l'odorat peut persister. Chez les patients présentant un trouble de l'olfaction post-viral, le pronostic de récupération est d'environ 80 % au bout d'un an ; néanmoins, seulement 30 % ont une récupération complète à ce terme [589]. La dysosmie post-virale touche préférentiellement les femmes autour de 50 ans. L'hyposmie est plus fréquente que l'anosmie, et la parosmie est présente dans 47 % des cas [590]. Ces symptômes sont à l'origine d'un réel handicap et d'une altération de la qualité de vie. Au moins 30 % des patients avec troubles de l'odorat présentent des symptômes dépressifs [587], et il existe une relation entre l'intensité de l'épisode dépressif et l'intensité de l'anosmie [591]. Dans ce contexte, il est impératif de proposer aux patients une prise en charge spécifique, laquelle repose en premier lieu sur la rééducation olfactive.

L'objectif de cette section est de proposer une mise au point sur les thérapeutiques étudiées dans la littérature et leur niveau de preuve, dans le cadre de la prise en charge d'une dysosmie suite à une infection virale, à l'exclusion de l'infection par SARS-CoV-2.

9.3.2.2. Corticothérapie orale

L'usage d'une corticothérapie orale est une option à envisager pouvant potentiellement améliorer l'odorat suite à une dysosmie post-virale. Néanmoins, l'absence de preuve formelle de l'efficacité d'un tel traitement implique que ses effets secondaires potentiels doivent être pris en compte avant sa prescription, ce d'autant que certaines études émettent des réserves sur l'efficacité de ce type de traitement [592–596]. Seo et al. ont montré une amélioration de l'odorat suite à un traitement par corticothérapie orale et locale versus corticothérapie orale et locale associée à un traitement par Ginkgo biloba [592] (niveau de preuve 2). Cependant, il n'existe pas de groupe contrôle sans traitement, ce qui empêche de prédire l'efficacité des corticoïdes oraux. L'ajout de Ginkgo biloba au traitement par corticothérapie orale et locale n'est pas statistiquement associé à une amélioration de l'odorat. Une autre étude a montré l'intérêt des corticoïdes oraux dans l'amélioration de l'odorat, mais les causes d'anosmie étudiées étaient hétérogènes, et le design de l'étude rétrospectif [593] (niveau de preuve 4). Une autre étude rétrospective a montré une amélioration de l'odorat de certains patients au sein d'une large cohorte suite à un traitement par corticothérapie orale, mais l'absence de groupe témoin empêche de conclure à l'efficacité du traitement versus l'évolution naturelle [594] (niveau de preuve 4). L'étude de Heilmann et al. est plus robuste, puisqu'il existe deux groupes témoins avec traitement par corticothérapie locale et vitamine B, comparés à un groupe avec corticothérapie systémique [595] (niveau de preuve 4), cette étude a pour principale limite que les analyses sont réalisées toutes étiologies d'anosmie confondues. De plus, les taux d'amélioration de l'odorat à 6 mois sont très similaires, quel que soit le traitement. A contrario, Ikeda et al. ont montré l'absence d'amélioration suite à une corticothérapie orale dans le cadre d'une dysosmie post-virale [596] (niveau de preuve 4). On ne peut donc pas conclure sur l'existence d'une recommandation en faveur de la corticothérapie orale dans l'anosmie post-virale, notamment en raison de la récupération spontanée d'une partie des patients avec dysosmie post-virale.

9.3.2.3. Corticothérapie locale

Il n'existe pas de niveau de preuve suffisant pour recommander formellement l'usage d'une corticothérapie locale suite à une dysosmie post-virale. Blomqvist et al. ont montré que la corticothérapie locale au long cours n'apportait pas d'amélioration sur les troubles de l'odorat par rapport à un groupe placebo, après un traitement initial de 10 jours par corticothérapie locale et générale [597] (niveau de preuve 2). Stenner et al. ont démontré que l'administration d'une corticothérapie par voie locale associée à une pulvérisation locale de néomycine pouvait être utile lorsque la corticothérapie par voie orale n'était pas efficace [598] (niveau de preuve 4) ; néanmoins, l'amélioration du score d'olfaction est faible, et il s'agit d'une étude rétrospective. Sur une faible cohorte de patients, Chao et al. ont pu montrer que l'administration d'une corticothérapie par voie locale peut permettre de maintenir l'effet des corticoïdes oraux prescrits initialement au long cours [599] (niveau de preuve 4). Fleiner et al. ont suggéré que l'administration de bécloéthasone localement permet d'améliorer l'olfaction ; cependant, encore

une fois, il n'existe pas de groupe témoin et la cohorte est de faible effectif [600] (niveau de preuve 4).

9.3.2.4. Autres traitements par voie orale

D'autres traitements par voie orale ont été évalués (sulfate de zinc, acide lipoïque, théophylline, vitamine A), mais aucun d'eux n'a pu faire la preuve de son efficacité dans le traitement de l'anosmie post-virale. Les études ayant eu pour objet ce type de molécule ne présentent pas assez de puissance. En conséquence, il n'existe pas suffisamment de preuve en faveur de l'administration de sulfate de zinc [601], d'acide lipoïque [602], de théophylline [603], de vitamine A [604] dans la dysosmie post-virale.

9.3.2.5. Acupuncture

L'acupuncture a également été évaluée dans cette indication, mais il n'existe pas de preuve suffisante pour montrer une amélioration de l'olfaction suite à ce type de prise en charge [605, 606].

9.3.2.6. Vaccination antigrippale

À noter que la vaccination antigrippale n'est pas statistiquement impliquée dans l'apparition d'un trouble de l'odorat [607].

9.3.2.7. Rééducation olfactive

Plusieurs études bien menées ont montré l'amélioration de la fonction olfactive suite à une rééducation olfactive. L'avantage de ces études est d'avoir comparé deux groupes avec et sans traitement, ce qui permet de maîtriser le biais lié à la récupération spontanée d'une partie des dysosmies post-virales [608] (niveau de preuve 1), [609] (niveau de preuve 1), [610] (niveau de preuve 1), [611] (niveau de preuve 1). La plupart des études publiées ont réalisé un protocole utilisant quatre odeurs à sentir deux fois par jour pendant au moins 12 semaines. Deux études ont montré que l'ajout d'un traitement local (budénoside ou corticoïdes inhalés sans précision) permettait d'améliorer l'olfaction lorsqu'il était effectué en parallèle de la rééducation olfactive [612] (niveau de preuve 1), [613] (niveau de preuve 4).

Deux méta-analyses portant sur le traitement de l'anosmie post-virale concluent à l'importance de la rééducation [614, 615] (niveau de preuve 2). En raison de l'innocuité de la rééducation olfactive et de son efficacité par rapport à un groupe témoin, celle-ci peut être recommandée en première intention chez les patients souffrant de dysosmie post-virale.

Recommandation 32

Il est recommandé en cas de dysosmie post-virale de prescrire rapidement une rééducation olfactive. (Grade A)

9.3.2.8. Conclusion

Hormis dans le cas de la rééducation olfactive, la plupart des études évaluant l'efficacité d'un traitement dans la dysosmie post-virale ne sont pas contrôlées, et portent sur plusieurs étiologies de troubles de l'odorat. Le traitement de la dysosmie post-virale repose donc d'abord sur la rééducation olfactive. Cette prise en charge a fait la preuve de son efficacité, tout en garantissant l'absence d'effets

secondaires. Plus la rééducation est réalisée tôt, plus elle est efficace ; plus la durée du trouble de l'olfaction est courte, meilleure est la récupération. Le traitement de l'inflammation initiale peut jouer dans l'amélioration de l'anosmie par les corticoïdes oraux, mais étant donné le faible niveau de preuve des études réalisées et les effets secondaires d'un tel traitement, il ne peut pas s'agir d'une recommandation en l'absence d'essai de forte puissance. Les corticoïdes locaux peuvent également être utiles, mais d'autres études sont nécessaires pour les recommander en première intention. Néanmoins, la faible proportion d'effets secondaires de ce type de traitement peut en faire une option thérapeutique au cas par cas.

Une grille d'analyse de la littérature [592–600], [608–613] (Voir **Grille d'analyse de la littérature**)

10. Grilles d'analyse de la littérature

1 - Grille d'analyse de la littérature

| Références [1-5] | Design d'étude (prospective, rétrospective, méta-analyse, cohorte, etc.) | Nombre de patients inclus | Paramètres analysés (examens, traitements, etc.) | Principaux résultats | Niveau de preuve | Commentaires |
|--------------------------------|--|---------------------------|--|----------------------|------------------|--------------|
| Marty et al., 2020 | Étude descriptive d'une technique | | | | Avis d'expert | |
| Pondaven-Letourmy et al., 2020 | Note technique | | Différentes options de prélèvements rhinopharyngés pour PCR Covid-19 | | Avis d'expert | |
| Qian et al., 2020 | Étude descriptive rétrospective | > 10 000 | Évolution de l'organisation des PCR Covid en Chine au cours des premiers mois de l'épidémie et évaluation de l'efficacité des protocoles | | 4 | |
| Leboulanger et al. 2020 | Recommandation de l'AFOP/ pandémie Covid 19 | | | | Avis d'expert | |
| HAS | Recommandation de bonne pratique clinique | | | | Avis d'expert | |

2 - Grille d'analyse de la littérature

| Références [229–285] | Design d'étude (prospective, rétrospective, méta-analyse, cohorte, etc.) | Nombre de patients inclus | Paramètres analysés (examens, traitements, etc.) | Principaux résultats | Niveau de preuve | Commentaires |
|-------------------------|--|--|--|---|------------------|---|
| Peteirsen, 2002 | Descriptive Prospective | 2570 | Bilans et étiologie | Étiologies | 4 | Possible cohorte mais mal défini dans l'article |
| Hohman et Hadlock, 2014 | Rétrospective | 1989 | Bilan et étiologie | Étiologies | 4 | Rétrospectif |
| Park, 2014 | <i>Case report</i> | 1 | Étiologie | Étiologie | NA | |
| Nasatzky, 1998 | <i>Case report</i> | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie | NA | HSV |
| Chakravarti, 1999 | Série de cas | 41 patients | Bilan : taux d'anticorps | Étiologie | 4 | |
| McCormick, 1972 | Avis d'expert | NA | Étiologie | Étiologie | NA | 1re évocation de HSV |
| Zhang, 2020 | Revue de littérature | NA | Étiologies | Arguments pour 5 étiologies | NA | |
| Linder, 2005 | Comparative | 13 (muscle) + 14 (ganglion géniculé post-mortem sain) + 5 (ganglion de scarpa sain) + 10 sain + 10 PFP de Bell | Virus intramusculaire, intraganglionnaire | Présence d'HSV et de VZV, y compris chez les sujets sans PFP de Bell | 3 | Deux études en une |
| Kawaguchi, 2007 | Étude cas-témoin prospective | 150 PFP idiopathique + 124 contrôle | Sérologie HSV et VZV | IgG HSV plus souvent élevées, IgG VZV non significativement plus élevé. | 3 | Mélange des étiologies entraînant une perte de puissance |
| Adour ,1978 | Analyse rétrospective de données prospectives (cohorte) | 1502 PFP idiopathiques | Bilan étiologique | Arguments pour une cause virale | 4 | Étude présentant en fait le résultat de plusieurs sous-études |

| | | | | | | |
|----------------------|--------------------------|-------------------|------------------------------------|--|----|--|
| Furuta, 2005 | Série de cas prospective | 30 patients | Bilan sérologique viral (HSV, VZV) | Arguments pour VZV | 4 | |
| Kanerva, 2007 | Série de cas | 33 PFP (26 Bell) | LCR | 0 VZV, 0 HSV, 1 HHV6 | 4 | |
| Grassin, 2017 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie EBV | NA | EBV |
| Terada, 2004 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie EBV | NA | EBV |
| Hirano, 2014 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie CMV | NA | CMV |
| Voss, 2017 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie HHV6 | NA | HHV6 |
| Turriziani, 2014 | Comparative prospective | 95 + 62 contrôles | Bilan : taux d'anticorps | Étiologie HHV6 | 3 | Différence de 0,6 log : significativité clinique ? |
| Verma, 2012 | Case report | 1 | Sérologie + LCR | Étiologie virus de l'encéphalite japonnais | NA | |
| Simonin, 2018 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie virus Usutu | NA | Virus Usutu |
| Brisca, 2020 | Série de cas | 6 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | 4 | Covid-19, mais sujets négatifs |
| Homma, 2020 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | NA | Covid-19 |
| Figueiredo, 2020 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | NA | Covid-19 + grossesse |
| Juliao Caamaño, 2020 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | NA | Covid-19 + diplégie faciale |
| Derollez, 2020 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | NA | Covid-19 + cluster familial |
| Ottaviani, 2020 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | NA | Covid-19 + Guillain-Barré |
| Paybast, 2020 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | NA | Covid-19 + Guillain-Barré |
| Goh, 2020 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | NA | Covid-19 |
| Theophanous, 2020 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | NA | Covid-19 |

| | | | | | | |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|-------------------------------|--|----|---------------|
| | | | | | | + pédiatrique |
| Casas, 2020 | Case report | 1 | Bilan et étiologie | Étiologie Covid-19 | NA | Covid-19 |
| Jenke, 2011 | Série de cas prospective | 106 PF de l'enfant | Bilan, étiologie et évolution | Étiologies | 4 | |
| Rowhani-Rahbar, 2012 | Rétrospective | 233 PFP idiopathique de l'enfant | Facteur de risque de survenue | Incidence des PFP Absence de corrélation entre vaccination grippe/ VHB et PFP | 4 | |
| Yimaz, 2014 | Rétrospective | 81 PFP | Bilan étiologique | Rares étiologies virales | 4 | |
| Karalok, 2018 | Rétrospective | 144 PFP | Bilan étiologique | Rares étiologies virales | 4 | |
| Psillas, 2018 | Rétrospective | 124 PFP | Bilan étiologique | Rares étiologies virales | 4 | |
| Papan, 2019 | Rétrospective | 158 PFP | Symptômes viraux + bilan | 51 % de symptômes mais seulement 7 % authentifiés | 4 | |
| Jenke, 2011 | Série de cas prospective | 106 PF de l'enfant | Bilan, étiologie et évolution | Étiologies | 4 | |
| Rowhani-Rahbar, 2012 | Rétrospective | 233 PFP idiopathique de l'enfant | Facteur de risque de survenue | Incidence des PFP Absence de corrélation entre vaccination grippe/ VHB et PFP | 4 | |
| Yimaz, 2014 | Rétrospective | 81 PFP | Bilan étiologique | Rares étiologies virales | 4 | |
| Karalok, 2018 | Rétrospective | 144 PFP | Bilan étiologique | Rares étiologies virales | 4 | |
| Psillas, 2018 | Rétrospective | 124 PFP | Bilan étiologique | Rares étiologies virales | 4 | |
| Papan, 2019 | Rétrospective | 158 PFP | Symptômes viraux + bilan | 51 % de symptômes mais seulement 7 % authentifié | 4 | |
| Fieux, 2020 | Recommandations françaises | NA | NA | Prise en charge des PFP | NA | |
| Baugh, 2013 | Recommandations américaines | NA | NA | Prise en charge des PFP | NA | |
| De Almeida, 2014 | Recommandations canadiennes | NA | NA | Prise en charge des PFP | NA | |

| | | | | | | |
|-------------------|---|---|---|--|----|---|
| Gagyor, 2015 | Méta-analyse Cochrane | 2280 patients | Efficacité thérapeutique des antiviraux en association avec des corticoïdes | Traitement antiviral efficace en association avec des corticoïdes | 1 | |
| Eaglstein, 1970 | Essai comparatif randomisé en double aveugle | Patients présentant un zona (non géniculé) | Amélioration des douleurs post-zostérienne par corticoïdes | Traitement efficace | 1 | |
| Leung, 2010 | Étude cas-témoin | 93 patients avec lésions : 53 varicelle/ zona vs 40 autres | Sérologie, urines, IHC, PCR sur lésions cutanées | Sensibilité et spécificité | 3 | Pas de comparaison avec des sujets sains |
| Schmutzhard, 2004 | Prospective, comparative, faible échantillon | 110 échantillons | 3 méthodes diagnostiques | Sensibilité et spécificité HSV et VZV | 3 | |
| Wilson, 2012 | Rétrospective, comparative faible échantillon | 1150 échantillons Mais seulement 73 adressés pour les 4 techniques comparées | 4 méthodes diagnostiques | Sensibilité et spécificité et VZV PCR : sensibilité = 97,6- 100 %, spécificité = 90,6-100 % | 3 | Techniques : culture, DFA et 2 PCR différentes |
| Zimmermann, 2019 | Rétrospective, comparative non | 509 patients PFP idiopathiques | Résultats du LCR et de l'IRM | Sensibilité pour RHS de 85 % toutes anomalies confondues, mais seulement 35 % pour les IgG spécifiques | 4 | La sensibilité affichée dans l'article est de 85 %, mais comprend des taux d'albumine anormaux et la pléiocytose du LCR pour 50 % de la sensibilité |
| James, 2020 | Méta-analyse épidémiologique | 182 articles | Prévalence des sérologies HSV | HSV-1 : 66 % HSV-2 : 13,2 % | 2 | |
| SF Dermato, 2002 | Recommandations | NA | NA | Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux | NA | |
| Yap, 2020 | Observationnelle comparative (cas-témoins) | 22 sujets + 70 contrôles + 23 immunodéprimés | PCR salivaire | Étiologie | 3 | |

| | | | | | | |
|---------------------|--|----|-------------------------|---|----|--|
| Vernay-Vaïsse, 2016 | Recommandation de la Société française de dermatologie | NA | NA | Prise en charge des MST | NA | |
| Tsai, 2012 | Case report | 1 | HSV | Infection à HSV chez l'immunodéprimé | NA | |
| Chen, 2016 | Case report | 1 | VZV | Infection à VZV chez l'immunodéprimé | NA | |
| Kin, 2006 | Case report | 1 | VZV | Infection à VZV chez l'immunodéprimé | NA | |
| Ohta, 2011 | Case report | 1 | Co-infection EBV et CMV | Infection à EBV et CMV chez l'immunodéprimé | NA | |
| Kano, 2018 | Case report | 1 | Virus JC | Infection à virus JC chez l'immunodéprimé | NA | |
| Azouvi, 2017 | Recommandation de la SPILF | NA | NA | Prise en charge des encéphalites infectieuses | | |
| Letchuman, 2019 | Case report | 1 | VZV | Encéphalite à VZV | NA | |
| Dyachenko, 2020 | Case report | 1 | Entérovirus | Encéphalite à entérovirus | NA | |
| Molimard, 2019 | Case report | 1 | Entérovirus | Encéphalite à entérovirus | NA | |

3 - Grille d'analyse de la littérature

| Références [286–309] | Design d'étude (prospective, rétrospective, méta-analyse, cohorte, etc.) | Nombre de patients inclus | Paramètres analysés (examens, traitements, etc.) | Principaux résultats | Niveau de preuve | Commentaires |
|-----------------------------|--|---------------------------|--|---|------------------|--------------|
| Heikkinen, Jarvinen, 2003 | Historique | 0 | | | 4 | |
| Van den Hoogen et al., 2001 | | | | Description d'une nouvelle souche virale et caractérisation | 1 | |
| Haas et al., 2016 | Retrospective | 65 000 | Analyse virale | Influence de la grippe sur la fréquence des OMA | 4 | |
| Yatsyshina et al., 2016 | Comparative non randomisée | 179 | PCR et culture | Comparaison flore pharyngée et liquide d'OMA | 2 | |
| van Dongen et al. 2015 | Comparative randomisée | 230 | Prélèvement OSM, pose de tube | Comparaison série vaccin antipneumococcique versus non vaccinés | 2 | |
| Toivonen et al., 2016 | Étude de cohorte prospective | 1089 | Prélèvement OSM et rhinopharynx | Évolution du microbiote pharyngé et otologique | 2 | |
| Lappan et al. 2018 | Étude cas-témoins | 196 | Prélèvement OMA et OSM | Microbiome de l'OMA | 3 | |
| Heikkinen et al., 2017 | Étude de cohorte | 2231 | Présence saisonnière du VRS et symptômes cliniques | | 2 | |
| Toivonen et al., 2016 | Étude de cohorte prospective | 923 | Infection à VRS dans les deux premières années de vie | | 2 | |
| Seppala et al., 2016 | Étude de cohorte prospective | 286 | Incidence des rhinovirus et entérovirus les deux premières années de vie | Enfants diabétiques de type 1 | 2 | |
| Wagner et al., 2016 | Analyse retrospective de données collectées lors d'une étude prospective longitudinale | 94 | Présence de bocavirus dans le nasopharynx et la survenue d'OMA | | 4 | |

| | | | | | | |
|---------------------------|---|---|--|--|---|--|
| Buzatto et al., 2017 | Étude cas-témoins | 51 | Comparaison des prélèvements d'oreille moyenne entre une OSM/pharynx comparés à des prélèvements sur enfants implantés | | 3 | |
| Slinger et al., 2016 | Étude retrospective | 48 prélèvements d'OSM | Microbiome de l'OSM | | 4 | |
| Murrah et al., 2015 | Modèle animal d'OSM | | Influence de l'adénovirus sur la survenue d'OMA lors de co-infection avec pneumocoque | | 2 | |
| Chonmaitree et al., 2016 | Étude de cohorte | 367 enfants | OMA et complications de VRS PCR | | 2 | |
| Chonmaitree et al., 2017 | Étude de cohorte | 971 prélèvements issus de 139 enfants | Changement du microbiote durant les infections virales et les OMA | | 2 | |
| Hofstra et al., 2015 | Étude prospective non randomisée | Infection expérimentale sur 6 volontaires sains | Variation du microbiote lors d'une infection induite à rhinovirus humain | | 2 | |
| Cuhaci Cakir et al., 2012 | Essai contrôlé randomisé | Deux groupes de 46 enfants chacun | Mesure de l'incidence des OMA dans un groupe vacciné versus non vacciné | | 2 | |
| Jansen et al., 2008 | Essai prospectif randomisé en double aveugle | 579 enfants de 18 à 72 mois | Effet de la vaccination antigrippale seule ou associée à la vaccination antipneumococcique dans la prévention des infections respiratoires | | 1 | |
| Clements et al., 1995 | Étude de cohorte prospective | 186 enfants de 6 à 30 mois | Effet de la vaccination trivalente anti- <i>Influenza</i> | | 2 | |
| Heikkinen et al., 2013 | 6 essais randomisés contrôlés dont les résultats ont été poolés | 3 groupes selon l'âge 9497, 4142, 9901 enfants | Effet de la vaccination antigrippale | | 1 | |
| Seppala et al., 2011 | Cas contrôles ouverts | 64 enfants Groupe contrôle de 250 | Effet de la vaccination | | 3 | |

| | | | | | | |
|------------------------|----------------|------------------------------------|---|--|---|--|
| Norhayati et al., 2015 | Étude Cochrane | 10 essais inclus 16 707 enfants | Vaccination antigrippale et OMA chez les enfants | | 1 | |
| Norhayati et al., 2017 | Étude Cochrane | 11 études 17 123 enfants | Vaccination antigrippale et OMA chez les enfants | | 1 | |

4 - Grille d'analyse de la littérature

| Références [333-361] | Design d'étude (prospective, rétrospective, méta-analyse, cohorte, etc.) | Nombre de patients inclus | Paramètres analysés (examens, traitements, etc.) | Principaux résultats | Niveau de preuve | Commentaires |
|----------------------|--|---------------------------|---|---|------------------|--------------|
| Wood et al., 2014 | Article de revue | NA | Revue des tableaux cliniques de laryngites aiguës et chroniques et de leur prise en charge | Les tableaux cliniques sont variés et la prise en charge dépend de la sévérité de la laryngite | 4 | |
| Buiret et al., 2009 | Article de revue | NA | Revue des tableaux cliniques de laryngites aiguës et chroniques et de leur prise en charge | Les laryngites aiguës se divisent en trois catégories ; sus-glottique, glottique et sous-glottique. Leurs étiologies et prise en charge sont spécifiques à chaque étage laryngé | 4 | |
| Revez et al., 2015 | Revue d'essais randomisés contrôlés | 351 (dans 3 essais) | Évaluer l'efficacité et la tolérance des antibiotiques dans les laryngites aiguës de l'adulte | L'antibiothérapie n'a pas sa place dans la prise en charge des laryngites aiguës virales de l'adulte | 1 | |
| Woo et al., 2000 | Case report et revue de littérature | 12 | Présentation clinique des «croup» chez l'adulte et modalités de prise en charge | Ces laryngites de l'adulte sont souvent plus sévères que chez l'enfant et nécessitent une prise en charge hospitalière. Un traitement antiviral n'est pas recommandé | 4 | |
| Patel et al., 2017 | Case report | 1 | Présentation clinique d'un croup dû au virus respiratoire syncytial (VRS) chez l'adulte et modalités de prise en charge | Premier cas de croup à VRS. La sévérité des symptômes est la même que pour les formes à parainfluenzae | 4 | |
| Mazurek et al., 2019 | Article de revue | NA | Revue du tableau clinique de laryngite sous-glottique aiguë virale chez l'enfant et de sa prise en charge | Cette pathologie est, dans la majorité des cas, bénigne chez l'enfant. Elle ne nécessite ni examen complémentaire, ni traitement spécifique | 4 | |

| | | | | | | |
|-----------------------|--|-----------------------|---|---|---|--|
| Bjornson et al., 2008 | Article de revue reprenant des essais comparatifs randomisés | NA | Traitements utilisés dans la prise en charge des laryngites sous-glottiques aiguës virales chez l'enfant | Il est recommandé d'utiliser la corticothérapie quelle que soit la gravité de la pathologie. L'ajout d'aérosols d'adrénaline permet d'améliorer les symptômes laryngés à très court terme (< 1 heure) | 3 | |
| Gates et al., 2018 | Revue d'essais randomisés contrôlés | 4565 (dans 43 essais) | Évaluer les effets des corticoïdes dans les laryngites sous-glottiques aiguës de l'enfant | Les corticoïdes réduisent les symptômes laryngés à court terme (2 heures), la durée d'hospitalisation et le taux de reconsultation. Il n'y a cependant pas de recommandations sur les doses et voies d'administration | 1 | |
| Bjornson et al., 2011 | Revue d'essais randomisés contrôlés | 225 (dans 8 essais) | Évaluer l'efficacité et la tolérance des aérosols d'adrénaline dans les laryngites sous-glottiques aiguës de l'enfant | Les aérosols d'adrénaline réduisent les symptômes laryngés à très court terme (30 minutes), et s'avèrent donc intéressants à la phase initiale | 1 | |
| Cohen et al., 2016 | Guide reprenant les recommandations de sociétés savantes (en pédiatrie et infectiologie) | NA | Rôle des antibiotiques dans la prise en charge des laryngites aiguës virales de l'enfant | Les antibiotiques ne sont pas recommandés | 2 | |
| Duval et al., 2015 | Étude rétrospective de cas | 235 | Apport de la bronchoscopie pour évaluer les facteurs de risques respiratoires des laryngites aiguës récurrentes chez l'enfant | L'endoscopie laryngobronchique a sa place dans les tableaux de laryngites récurrentes chez l'enfant et montre dans la majorité des cas une inflammation chronique des voies respiratoires (souvent sur terrain atopique), en association avec une malformation laryngée | 4 | |
| Hoa et al., 2008 | Étude rétrospective de cas | 47 | Mise en relation des signes cliniques avec les données endoscopiques dans le cas de laryngites aiguës récurrentes chez l'enfant | Le reflux gastro-œsophagien est un des principaux facteurs de récurrence de la laryngite aiguë (presque 50 % des cas) | 4 | |

| | | | | | | |
|----------------------|---|---------|--|--|---|--|
| Lin et al., 2017 | Étude de cohorte | 142 091 | Présentation clinique | Les garçons ayant présenté un épisode de laryngite sous-glottique sont plus à risque de développer les trois années suivantes un asthme, particulièrement si l'épisode de laryngite aiguë survient tardivement. Un suivi pneumologique régulier s'avère donc indispensable dans les suites de laryngites sous-glottiques | 2 | |
| Harless et al., 2017 | Case report et revue de littérature | 11 | Présentation clinique des laryngites herpétiques chez l'adulte et modalités de prise en charge | Les laryngites herpétiques sont rares chez l'adulte et de sévérité variable. Le traitement antiviral n'est pas formellement recommandé, mais semble contribuer à l'amélioration clinique | 4 | |
| O'Niel et al., 2013 | Case report et revue de littérature | 27 | Présentation clinique des laryngites herpétiques chez l'enfant et modalités de prise en charge | Les laryngites herpétiques doivent être évoquées devant tout tableau atypique, précédé d'un épisode de stomatite. Le traitement antiviral n'est pas formellement recommandé, mais semble améliorer la symptomatologie clinique | 4 | |
| Venn et al., 2020 | Série de cas | 3 | Présentation clinique de laryngites dues à SARS-CoV-2 chez l'enfant | Ces tableaux de laryngites aiguës sont atypiques et prolongés. Les traitements recommandés dans la laryngite sous-glottique semblent efficaces dans l'amélioration des symptômes laryngés | 4 | |
| Pilly, 2020 | Guide reprenant les recommandations de sociétés savantes (en infectiologie) | NA | Diagnostic et prise en charge des angines | Présentation des étiologies virales et bactériennes dans l'angine | 4 | |

| | | | | | | |
|----------------------|--|-----------------------|---|---|---|--|
| Chi et al., 2003 | Étude épidémiologique descriptive | 416 | Résultats microbiologiques de prélèvements pharyngés dans l'angine | Présentation des étiologies virales et bactériennes dans l'angine | 4 | |
| Rouault et al., 2019 | Étude rétrospective de cas | 142 | Évaluer les manifestations ORL dans la maladie de Kawasaki et leur retentissement sur le délai du diagnostic | Il existe un retard diagnostique en cas de manifestations ORL au premier plan dans la maladie de Kawasaki | 4 | |
| Pierce et al., 2010 | Article de revue reprenant des essais comparatifs randomisés | NA | Évaluer l'efficacité et la tolérance de l'ibuprofène et du paracétamol dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre | L'ibuprofène est aussi efficace ou plus efficace que le paracétamol dans le traitement de la douleur et de la fièvre avec une tolérance équivalente | 1 | |
| Perrott et al., 2004 | Revue d'essais randomisés contrôlés | 1820 (dans 17 essais) | Comparer l'efficacité et la tolérance de l'ibuprofène et du paracétamol dans la prise en charge de la douleur et de la fièvre chez l'enfant | L'ibuprofène est aussi efficace que le paracétamol dans le traitement de la douleur et plus efficace dans le traitement de la fièvre avec une tolérance équivalente chez l'enfant | 1 | |
| Moore et al., 2015 | Article de revue reprenant des essais comparatifs randomisés | NA | Comparer l'efficacité de l'ibuprofène et du paracétamol dans la prise en charge des douleurs aiguës et chroniques | L'ibuprofène est aussi efficace ou plus efficace que le paracétamol dans le traitement de la douleur en fonction de l'étiologie de la douleur | 3 | |
| Piroulas, 2019 | Étude rétrospective de cas | 67 812 | Évaluer le risque d'abcès péri-amygdalien associé à l'utilisation d'AINS lors d'un épisode de pharyngite | La prise d'AINS dans un contexte de pharyngite augmente le risque d'abcès péri-amygdalien | 4 | |
| Lepelletier, 2016 | Étude rétrospective de cas | 416 | Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients hospitalisés pour un abcès péri-amygdalien | Une prise d'AINS est fréquemment retrouvée avant l'apparition d'un abcès péri-amygdalien | 4 | |
| Lepelletier, 2017 | Étude rétrospective de cas | 263 | Évaluer le risque d'abcès péri-amygdalien associé à une exposition récente aux AINS dans un contexte de pharyngite | L'automédication par des AINS est associée à la survenue d'un abcès péri-amygdalien dans la pharyngite | 4 | |

| | | | | | | |
|------------------|--|---------------------|---|---|---|--|
| Couloigner, 2017 | Guide reprenant les recommandations de sociétés savantes (en ORL) | NA | Indication des AINS dans les infections ORL pédiatriques | Il est possible d'associer les AINS au paracétamol en cas d'inefficacité de ce dernier sur la douleur | 4 | |
| HAS, 2015 | Guide reprenant les recommandations de sociétés savantes (en ORL et infectiologie) | NA | Indication des antibiotiques dans les infections respiratoires hautes | L'antibiothérapie n'est pas recommandée dans l'angine virale | 1 | |
| Rezk, 2015 | Article de revue reprenant des essais comparatifs randomisés | 362 (dans 7 essais) | Évaluer l'efficacité des corticoïdes dans la prise en charge symptomatique des mononucléoses infectieuses | L'efficacité des corticoïdes dans la prise en charge de la mononucléose infectieuse n'est pas démontrée | 4 | |
| HAS, 2012 | Guide reprenant les recommandations de sociétés savantes (en ORL) | NA | Indications de l'amygdalectomie avec ou sans adénoïdectomie chez l'enfant ou l'adolescent | L'amygdalectomie peut être proposée en cas d'amygdalite aiguë récidivante | 4 | |

5 - Grille d'analyse de la littérature

| Références [362–374] | Design d'étude (prospective, rétrospective, méta-analyse, cohorte, etc.) | Nombre de patients inclus | Paramètres analysés (examens, traitements, etc.) | Principaux résultats | Niveau de preuve | Commentaires |
|----------------------|--|---------------------------|--|--|------------------|--------------|
| McIsaac, 2004 | Prospective comparative | N = 787 | Comparaison des deux recommandations canadiennes et américaines fondées elles-mêmes sur une revue de littérature | La prescription d'antibiotiques sur la base d'un seul TDR suffit sans mise en culture | 1 | |
| HAS, 2011 | Recommandations de société savante française | NA | Revue de littérature aboutissant à des recommandations | Différencier une angine à streptocoque d'une angine virale | 1 | |
| Windfuhr, 2016 | Recommandations allemandes fondées sur une revue de littérature | NA | Épidémiologie Forme clinique Diagnostic Évaluation biologique Traitement | Pour l'EBV : - la sérologie est l'examen à privilégier - le <i>MNI-test</i> est une alternative | 1 | |
| Johnsen, 1984 | Cohorte rétrospective | N = 467 | Formes cliniques | Le diagnostic de MNI est retrouvé dans 5 % des formes graves d'angine | 4 | |
| Arkkila, 1998 | Cohorte rétrospective | N = 928 | Formes cliniques | Le diagnostic de MNI est retrouvé a posteriori dans 23 % des formes graves d'angine | 4 | |
| Ahmad, 2010 | Cohorte rétrospective | N = 374 | Formes cliniques | Le diagnostic de MNI est fait a posteriori chez 4 % des angines de formes graves | 4 | |
| Marshall-Andon, 2017 | Revue de littérature | NA | MNI-test | Avantages du <i>MNI-test</i> : fiabilité Inconvénient : faible spécificité et sensibilité chez les sujets jeunes | 1 | |
| Balfour, 2015 | Revue de littérature | NA | Épidémiologie Forme clinique Diagnostic Évaluation biologique Traitement | Avantages du <i>MNI-test</i> : facilité de réalisation Inconvénient : faibles spécificité et sensibilité chez les sujets jeunes Comparatif avec la sérologie | 1 | |
| Stuempfig, 2020 | Revue de littérature | NA | MNI-Test : description, réalisation, revue de littérature | Idem précédent | 2 | |
| Sprunt Evans, 1920 | Série historique | NA | NA | Découverte de grands lymphocytes mononucléés sur la NFS de patients atteints d'adénopathies fébriles | 3 | |
| Henle, 1966 | Prospective | N = 17 | Analyse du sérum d'un patient | Découverte fondamentale d'EBV | 2 | |

| | | | | | | |
|----------------|---------------|----------|--|--|---|--|
| Hoagland, 1975 | Comparative | N = 500 | Analyse de la NFS et des monocytes dans la MNI | Ratio lymphocytes/leucocytes aboutissant à des critères diagnostiques de MNI | 2 | |
| Lennon, 2010 | Rétrospective | N = 1000 | Analyse de la NFS et des monocytes dans la MNI | Le ratio de lymphocytes est un bon paramètre pour le diagnostic rapide | 2 | |

6 - Grille d'analyse de la littérature

| Références [442-467] | Design d'étude (prospective, rétrospective, méta-analyse, cohorte, etc.) | Nombre de patients inclus | Paramètres analysés (examens, traitements, etc.) | Principaux résultats | Niveau de preuve | Commentaires |
|-------------------------|---|---|--|--|------------------|--|
| Bouvard et al., 2009 | Monographie rédigée par l'IARC sur les carcinogènes | - | Revue de la littérature sur la cause des cancers | Lien très fort entre HPV et cancers oropharyngés | 1 | Analyse de décision sur études bien menées |
| Dona et al., 2017 | Rétrospective | 83 | Analyse du statut HPV des papillomes des VADS | HPV identifié dans 20 % des papillomes des VADS, mais dans seulement 6,9 % des papillomes oropharyngés | 4 | |
| Snietura et al., 2017 | Rétrospective | 75 | Analyse du statut HPV des papillomes de la cavité orale et de l'oropharynx | HPV oncogène identifié dans aucun papillome | 4 | |
| Chaturvedi et al., 2011 | Rétrospective Analyse de registres du cancer dans plusieurs États américains, puis étude moléculaire du statut HPV chez 271 patients dont le diagnostic a été fait de 1984 à 2004 | 5575 patients | Proportion de COP liés à l'HPV entre 1984 et 2004 | Accroissement des COP HPV+ | 3 | |
| Garnaes et al., 2015 | Rétrospective Analyse du registre du cancer de l'est du Danemark | 632 patients | Proportion de COP liés à l'HPV entre 2000 et 2010 | Accroissement des COP HPV+ | 2 | |
| Ferlay et al., 2019 | Rétrospective Registres mondiaux du cancer | Plusieurs centaines de milliers de patients pour les VADS - rapport consacré à tous les cancers | Incidence et mortalité par cancer | 890 000 nouveaux cancers des VADS en 2012 | 2 | |
| Mirghani et al., 2019 | Prospective | 291 COP | Proportion de COP liés à l'HPV en France | 37-43 % des COP sont HPV+ en fonction du test utilisé (p16+/ADN+ et P16+ seul) | 4 | |
| Lacau et al., 2017 | Prospective | 340 COP | Proportion de COP liés à l'HPV en France | 27,1 % des COP sont HPV+ (ADN et ARNm) | 4 | |

| | | | | | | |
|-------------------------|--|-----------------------------|---|--|-------------|--|
| Gillison et al., 2012 | Prospective | 5500 individus sains | Prévalence d'infection orale HPV chez des individus sains | 10-15 % de la population porteuse de HPV oral 3-4 % HPV oncogène et 1 % HPV-16 | 2 | |
| D'Souza et al., 2017 | Cas/témoin | 100 COP et 200 sujets sains | Étude caractéristiques des patients atteints de COP (sexualité, tabagisme, séropositivité HPV, infection orale HPV, etc.) | 2 populations avec caractéristiques épidémiologiques et cliniques distinctes | 3 | |
| Ang et al., 2010 | Analyse retrospective d'un essai de phase III | 323 COP | Étude des résultats oncologiques en fonction du statut HPV | Meilleure survie des COP HPV+ Mise au point d'un normogramme | 2 | |
| Westra et al., 2017 | <i>Position paper</i> de l'OMS | - | Revue de littérature | Les caractéristiques histologiques des COP HPV+ différent des HPV- | 1 | Analyse de décision sur études bien menées |
| Slaughter et al., 1953 | Rétrospective | 783 | Relecture histologique de 783 pièces opératoires | Anomalie histologique en périphérie de la tumeur dans 100 % des cas 2e foyer tumoral indépendant de la lésion index dans 11 % des cas | 3 | |
| Zur Hausen et al., 2002 | Revue de littérature | - | - | Explication des mécanismes de l'oncogenèse HPV-induite | Avis expert | |
| Leemans et al., 2018 | Revue de littérature | - | - | Description des alterations moléculaires des COP HPV+ et HPV- | 4 | |
| Fakhry et al., 2018 | <i>Position paper</i> de la société américaine d'anatomopathologie | - | - | Recommandation sur la détermination du statut HPV | 1 | Analyse de décision sur études bien menées |
| Mirghani et al., 2014 | Revue de littérature | - | - | Mise au point sur les tests moléculaires HPV | Avis expert | |
| O'Sullivan et al., 2016 | Retrospective | 1907 | Analyses statistiques pour définir une nouvelle TNM | Établissement de la 8e version de la TNM | 2 | |
| Mirghani et al., 2017 | Revue de littérature | | | Mise au point sur les essais thérapeutiques des COP HPV+ | Avis expert | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|--|---|---|--|---|--|
| Gillison et al., 2019 | Prospective Essai clinique de phase III | 987 | Comparaison RT + cisplatine vs RT + cétuximab | RT + cisplatine reste le traitement de référence | 1 | |
| Mehanna et al., 2019 | Prospective Essai clinique de phase III | 334 | Comparaison RT + cisplatine vs RT + cétuximab | RT + cisplatine reste le traitement de référence | 1 | |
| Chaturvedi et al., 2018 | Rétrospective Analyse transversale | 2627 | Prévalence d'infection orale chez des individus vaccinés contre HPV vs individus non vaccinés | Taux d'infection orale réduit de près de 90 % chez les vaccinés | 3 | |
| Pinto et al., 2016 | Prospective | 150 | Quantification des anticorps anti HPV dans la salive des individus vaccinés | Présence d'anticorps anti-HPV après vaccination chez tous les sujets de l'étude | 3 | |
| Novakovic et al., 2018 | Rétrospective Registre de population dédié à la papillomatose laryngée | - | Étude de l'incidence de la papillomatose laryngée après introduction de la vaccination | Baisse significative de l'incidence de la papillomatose après introduction de la vaccination | 3 | |
| Recommandations HAS (site internet) | | | | | | Recommandation sur la vaccination anti-HPV en France |
| Fakhry et al., 2011 | Rétrospective | 492 individus à risque de COP lié à l'HPV | Corrélation entre anomalie macroscopique, cytologique et virologique | Cytologie non effective au niveau de l'oropharynx | 3 | |

7 - Grille d'analyse de la littérature

| Références [468–522] | Design d'étude (prospective, rétrospective, cohorte, etc.) | Nombre de patients inclus | Paramètres analysés (examens, traitements, etc.) | Principaux résultats | Niveau de preuve | Commentaires |
|--|--|---------------------------|--|----------------------|------------------|--------------|
| Bonfils et al., 2020 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Heikkinen et Jarvinen, 2003 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL (hors rhinites professionnelles). Recommandation pour la pratique clinique. SFORL, 2020 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Jaume et al., 2018 | Prospective | | | | 2 | |
| Lemiengre et al., 2018 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Orlandi et al., 2020 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Fokkens et al., 2020 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Bonfils et al., 2019 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Saroul et al., 2020 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Hoffmans et al., 2018 | Épidémiologique descriptive | | | | 4 | |
| Turner, 1997 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Bachert et al., 2003 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Revai et al., 2007 | Longitudinale prospective | | | | 2 | |
| Bhattacharyya et al., 2012 | Rétrospective | | | | 4 | |
| Jaume et al., 2020 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Alkire et Bhattacharyya, 2010 | Rétrospective | | | | 4 | |
| Lin et al., 2019 | Cohorte | | | | 2 | |

| | | | | | | |
|------------------------------|---|--|--|--|---|----------------------|
| Leo et al., 2018 | Prospective, comparative non randomisée bien menée | | | | 2 | |
| Flook et Kumar, 2011 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Aring et Chan, 2016 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Stjarne et al., 2012 | Épidémiologique descriptive | | | | 4 | |
| Yan et al., 2016 | In vitro | | | | 2 | |
| Basnet et al., 2019 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Rollinger et Schmidtke, 2011 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Megremis et al., 2018 | Cas-temoin | | | | 3 | |
| Greenberg, 2016 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Zou et al., 2020 | Épidémiologique descriptive | | | | 4 | |
| Just et al., 2020 | Cohorte | | | | 2 | |
| Chow et al., 2012 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Rosenfeld et al., 2015 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Scadding et al., 2011 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Benninger et al., 2006 | Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés | | | | 1 | |
| Benninger et al., 2003 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Poachanukoon et al., 2012 | Épidémiologique descriptive | | | | 4 | |
| Ebell et al., 2019 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Autio et al., 2017 | Comparative | | | | 4 | |
| Gwaltney et al., 1994 | Comparative non randomisée | | | | 2 | |
| Benninger et al., 2006 | Méta-analyse | | | | 1 | |
| Hansen et al., 2012 | Cohorte | | | | 2 | |
| HAS, 2016 | Recommandation HAS | | | | | Accord professionnel |
| Pouwels et al., 2018 | Cohorte | | | | 2 | |

| | | | | | | |
|--------------------------|---|--|--|--|---|--|
| HAS, 2011 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Venekamp et al., 2012 | Essais comparatifs randomisés de forte puissance | | | | 1 | |
| De Sutter et al., 2015 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Laccourreye et al., 2015 | Revue de la littérature | | | | 2 | |
| Li et al., 2013 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Kim et al., 2009 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| De Sutter et al., 2015 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Deckx et al., 2016 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| De Sutter et al., 2012 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| AlBalawi et al., 2013 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| King et al., 2015 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Hayward et al., 2015 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Singh et Das, 2013 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Hemila et al., 2013 | Analyse de décision fondée sur des études bien menées | | | | 1 | |
| Lee et al., 2014 | Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés | | | | 1 | |

8 - Grille d'analyse de la littérature

| Références [592-600], [608-613] | Design d'étude (prospective, rétrospective, méta-analyse, cohorte, etc.) | Nombre de patients inclus | Paramètres analysés (examens, traitements, etc.) | Principaux résultats | Niveau de preuve | Commentaires |
|---------------------------------|--|--|--|---|------------------|---------------------|
| Seo et al., 2009 | Prospective, essai randomisé | 71 | 1 groupe avec corticothérapie locale et systémique, 1 groupe corticothérapie locale et systémique + Ginkgo biloba Évaluation par tests olfactifs (BTT et CCSIT) | Amélioration de l'odorat dans les deux groupes Tendance à une meilleure amélioration dans le groupe Ginkgo biloba, mais non significatif | 2 | |
| Kim et al., 2017 | Rétrospective, séries de cas | Non spécifié (une proportion parmi 491 patients) | Types et délais des traitements réalisés, étiologies par test olfactifs (Connecticut chemosensory test et CCSIT) | Amélioration de l'odorat dans les groupes avec corticothérapie locale et systémique, par rapport aux patients avec corticothérapie par voie locale | 4 | |
| Schriever et al., 2012 | Rétrospective | 27 | Sniffin' Sticks Test® avant et après traitement par corticothérapie systémique | Amélioration de l'odorat. Pas de groupe témoin | 4 | |
| Heilmann et al., 2004 | Prospective, en ouvert | 72 | 3 groupes : corticothérapie systémique, locale, et vitamine B. Sniffin' Stick Test®, amélioration de 6 points | Amélioration de l'odorat à 2 mois meilleure dans le groupe corticothérapie systémique, toutes étiologies confondues Résultats similaires à 6 mois. Pas d'efficacité de la vitamine B | 4 | Article en allemand |
| Ikeda et al., 1995 | Non spécifié | 9 | Corticothérapie systémique, olfactomètre T et T | Pas d'amélioration de l'odorat suite à une corticothérapie systémique | 4 | |
| Blomqvist et al., 2003 | Prospective randomisée, contrôlée, en aveugle | 23 | Groupe traitement local vs groupe placebo, après une cure de 10 jours de corticothérapie systémique et locale Connecticut chemosensory test | Pas d'amélioration de l'odorat par rapport au placebo | 2 | |

| | | | | | | |
|-----------------------------|------------------------------------|--------------|--|--|---|--|
| Stenner et al., 2008 | Rétrospective | 104 | Traitement local avec ou sans néomycine Sniffin' Stick Test® | Tendance à l'amélioration avec traitement local si absence de réponse initiale à la corticothérapie systémique | 4 | |
| Chao et al., 2016 | Rétrospective | Non spécifié | Traitement local après traitement par corticothérapie systémique Sniffin' Stick Test® | Maintien de l'effet de la corticothérapie orale | 4 | Absence de spécification de l'étiologie de l'anosmie |
| Fleiner et al., 2011 | Rétrospective | 8 | Traitement local par bécloéthasone Sniffin' Stick Test® | Amélioration de l'olfaction, mais sans spécification en fonction de l'étiologie | 4 | |
| Konstantinidis et al., 2013 | Prospective, contrôlée | 49 | Rééducation avec 4 odeurs, Sniffin' Stick Test® à 8 et 16 semaines | Amélioration significative de l'olfaction | 1 | |
| Konstantinidis et al., 2016 | Prospective, contrôlée | 111 | Rééducation avec 4 odeurs, pendant 16 et 56 semaines. Sniffin' Stick Test® toutes les 8 semaines jusqu'à 56 semaines | Amélioration significative de l'olfaction, meilleure à long terme (56 semaines) | 1 | |
| Altundag et al., 2015 | Prospective, contrôlée | 85 | Groupe rééducation olfactive 4 odeurs, 12 odeurs, témoin Sniffin' Stick Test® | Amélioration de l'odorat avec rééducation olfactive, meilleure si augmentation de la durée et du nombre d'odeurs | 1 | |
| Hummel et al., 2009 | Prospective, contrôlée | 40 | Groupe rééducation olfactive (4 odeurs, 12 semaines), groupe témoin Sniffin' Stick Test® | Amélioration de l'odorat dans le groupe avec rééducation, comparé au groupe sans traitement | 1 | |
| Nguyen et al., 2018 | Prospective, randomisée, contrôlée | 62 | Groupe rééducation olfactive avec lavages au sérum physiologique, groupe rééducation olfactive avec pulvérisation de budénoside Test UPSIT | Amélioration dans les 2 groupes, plus importante dans le groupe avec budénoside | 1 | |
| Fleiner et al., 2012 | Rétrospective | 16 | Groupe rééducation olfactive et groupe rééducation + corticothérapie locale Sniffin' Stick Test® | Amélioration globale de l'olfaction | 4 | Analyse limitée en fonction de l'étiologie |

11. Bibliographie

1. Marty FM, Chen K, Verrill KA. How to obtain a nasopharyngeal swab specimen. *N Engl J Med* 2020;382(22). e76.
2. Pondaven-Letourmy S, Alvin F, Boumghit Y, Simon F. Comment réaliser un prélèvement rhinopharyngé chez l'adulte et l'enfant en période de la pandémie de la maladie COVID-19. *Ann Fr Otorhino-laryngolo Pathol Cervico-Faciale* 2020;137:301-3.
3. Qian Y, Zeng T, Wang H, et al. Safety management of nasopharyngeal specimen collection from suspected cases of coronavirus disease 2019. *Int J Nurs Sci* 2020;7(2):153-6.
4. Leboulanger N, Sagardoy T, Akkari M, et al. COVID-19 and ENT pediatric otolaryngology during the COVID-19 pandemic. Guidelines of the French Association of Pediatric Otorhinolaryngology (AFOP) and French Society of Otorhinolaryngology (SFORL). *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2020;137(3):177-81.
5. HAS. Évaluation et stratégies de prise en charge de la douleur aiguë en ambulatoire chez l'enfant de 1 mois à 15 ans. ANAES/Service des recommandations et références professionnelles 26/09.
6. Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, et al. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection : a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. *Clin Infect Dis* 2017;65(3):398-404.
7. Pass RF. Congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *Herpes* 2005;12(2):50-5.
8. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, et al. Hearing loss and congenital CMV infection : a systematic review. *Pediatrics* 2014;134(5):972-82.
9. Ogawa H, Suzutani T, Baba Y, et al. Etiology of severe sensorineural hearing loss in children : independent impact of congenital cytomegalovirus infection and GJB2 mutations. *J Infect Dis* 2007;195(6):782-8.
10. Messinger CJ, Lipsitch M, Bateman BT, et al. Association between congenital cytomegalovirus and the prevalence at birth of microcephaly in the United States. *JAMA Pediatr* 2020;174(12):1159-67.
11. Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol* 2006;35(2):226-31.
12. Goderis J, Keymeulen A, Smets K, et al. Hearing in children with congenital cytomegalovirus infection : results of a longitudinal study. *J Pediatr* 2016;172. 110-5-e2.
13. Torrecillas V, Allen CM, Greene T, et al. Should you follow the better-hearing ear for congenital cytomegalovirus infection and isolated sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;162(1):114-20.
14. Bernard S, Wiener-Vacher S, Van Den Abbeele T, Teissier N. Vestibular disorders in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2015;136(4):e887-95.
15. Goelz R, Meisner C, Bevot A, et al. Long-term cognitive and neurological outcome of preterm infants with postnatally acquired CMV infection through breast milk. *Arch Dis Child Fetal Neonat* 2013;98(5):F430-3.
16. Johnson SJ, Hosford-Dunn H, Paryani S, et al. Prevalence of sensorineural hearing loss in premature and sick term infants with perinatally acquired cytomegalovirus infection. *Ear Hear* 1986;7(5):325-7.
17. Weimer KED, Kelly MS, Permar SR, et al. Association of adverse hearing, growth, and discharge age outcomes with postnatal cytomegalovirus infection in infants with very low birth weight. *JAMA Pediatr* 2020;174(2):133-40.
18. Dimopoulou D, Kourlaba G, Antoniadou A, et al. Low birth weight and head circumference as potential biomarkers of sensorineural hearing loss in asymptomatic congenitally CMV-infected infants. *J Clin Virol* 2020;129:104471.

19. Dobbins GC, Patki A, Chen D, et al. Association of CMV genomic mutations with symptomatic infection and hearing loss in congenital CMV infection. *BMC Infect Dis* 2019;19(1):1046.
20. Kasztelewicz B, Czech-Kowalska J, Lipka B, et al. Cytokine gene polymorphism associations with congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36(10):1811–8.
21. Faure-Bardon V, Magny JF, Parodi M, et al. Sequelae of congenital cytomegalovirus following maternal primary infections are limited to those acquired in the first trimester of pregnancy. *Clin Infect Dis* 2019;69(9):1526–32.
22. Li L, Kosugi I, Han GP, et al. Induction of cytomegalovirus-infected labyrinthitis in newborn mice by lipopolysaccharide : a model for hearing loss in congenital CMV infection. *Lab Invest* 2008;88(7):722–30.
23. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006;117(1):e76–83.
24. Forner G, Abate D, Mengoli C, et al. High cytomegalovirus (CMV) DNAemia predicts CMV sequelae in asymptomatic congenitally infected newborns born to women with primary infection during pregnancy. *J Infect Dis* 2015;212(1):67–71.
25. Salomè S, Giannattasio A, Malesci R, et al. The natural history of hearing disorders in asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Front Pediatr* 2020;8:217.
26. Marsico C, Aban I, Kuo H, et al. Blood viral load in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 2019;219(9):1398–406.
27. Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006;148(3):332–6.
28. Demmler-Harrison GJ, Miller JA. Maternal cytomegalovirus immune status and hearing loss outcomes in congenital cytomegalovirus-infected offspring. *PloS One* 2020;15(10). e0240172.
29. Maltezou PG, Kourlaba G, Kourkouni E, et al. Maternal type of CMV infection and sequelae in infants with congenital CMV : Systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020;129:104518.
30. Chung W, Leung J, Lanzieri TM, et al. Middle ear effusion in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis* 2020;39(4):273–6.
31. Teissier N, Delezoide AL, Mas AE, et al. Inner ear lesions in congenital cytomegalovirus infection of human fetuses. *Acta Neuropathol* 2011;122(6):763–74.
32. Kato K, Otake H, Tagaya M, et al. Progressive hearing loss following acquired cytomegalovirus infection in an immunocompromised child. *Am J Otolaryngol* 2013;34(1):89–92.
33. Leruez-Ville M, Vauloup-Fellous C, Couderc S, et al. Prospective identification of congenital cytomegalovirus infection in newborns using real-time polymerase chain reaction assays in dried blood spots. *Clin Infect Dis* 2011;52(5):575–81.
34. Pellegrinelli L, Alberti L, Pariani E, et al. Diagnosing congenital Cytomegalovirus infection : don't get rid of dried blood spots. *BMC Infect Dis* 2020;20(1):217
35. Haller T, Shoup A, Park AH. Should hearing targeted screening for congenital cytomegalovirus infection Be implemented. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020;134. 110055.
36. Medoro AK, Malhotra PS, Shimamura M, et al. Timing of newborn hearing screening in the neonatal intensive care unit : implications for targeted screening for congenital cytomegalovirus infection. *J Perinatol* 2021;41(2):310–4.
37. Hranilovich JA, Park AH, Knackstedt ED, et al. Brain magnetic resonance imaging in congenital cytomegalovirus with failed newborn hearing screen. *Pediatr Neurol* 2020;110:55–8.
38. Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, et al. Newborn dried blood spot polymerase chain reaction to identify infants with congenital cytomegalovirus-associated sensorineural hearing loss. *J Pediatr* 2017;184:57–61. e1.

39. Sugiura S, Yoshikawa T, Nishiyama Y, et al. Detection of human cytomegalovirus DNA in perilymph of patients with sensorineural hearing loss using real-time PCR. *J Med Virol* 2003;69(1):72–5.
40. Rawlinson WDBS, Fowler KB, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate : consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017;17(6):e177–88.
41. Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy ? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009;46(Suppl 4):S49–53.
42. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008 ;197(6):836–45.
43. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *New Engl J Med* 2015 ;372(10):933–43.
44. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system : a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003 ;143(1):16–25.
45. Sugauma E, Sakata H, Adachi N, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of oral valganciclovir in patients with congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother* 2021 ;27(2):185–91.
46. Laccourreye L, Ettienne V, Prang I, et al. Speech perception, production and intelligibility in French-speaking children with profound hearing loss and early cochlear implantation after congenital cytomegalovirus infection. *Eur Annals Otorhinolaryngol* 2015 ;132(6):317–20.
47. Löfkvist U, Anmyr L, Henricson C, Karltorp E. Executive functions, pragmatic skills, and mental health in children with congenital cytomegalovirus (CMV) infection with cochlear implants : a pilot study. *Front Psychol* 2019 ;10:2808.
48. Yoshida H, Takahashi H, Kanda Y, et al. Long-term outcomes of cochlear implantation in children with congenital cytomegalovirus infection. *Oto Neurotol* 2017 ;38(7):e190–4.
49. Cushing SL, Gordon KA, Sokolov M, et al. Etiology and therapy indication for cochlear implantation in children with single-sided deafness : Retrospective analysis. *HNO* 2019 ;67(10):750–9.
50. Lyutenski S, Götz F, Giourgas A, et al. Does severity of cerebral MRI lesions in congenital CMV infection correlates with the outcome of cochlear implantation. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017 ;274(3):1397–403.
51. Hart CK, Wiley S, Choo DI, et al. Developmental disabilities and intracranial abnormalities in children with symptomatic cytomegalovirus and cochlear implants. *ISRN Otolaryngol* 2012 ;2012:502746.
52. Andrade JQ, Bunduki V, Curti SP, et al. Rubella in pregnancy : intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. *J Clin Virol* 2006 ;35(3):285–91.
53. Wild NJ, Sheppard S, Smithells RW, et al. Onset and severity of hearing loss due to congenital rubella infection. *Arch Dis Childhood* 1989 ;64(9):1280–3.
54. Hahné S, Macey J, van Binnendijk R, et al. Rubella outbreak in the Netherlands, 2004-2005 : high burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis* 2009 ;28(9):795–800.
55. Kobayashi H, Suzuki A, Nomura Y. Unilateral hearing loss following rubella infection in an adult. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994 ;514:49–51.
56. Gussen R. Middle and inner ear changes in congenital rubella. *Am J Otolaryngol* 1981 ;2(4):314–20.
57. DeKleyn A. Sudden complete or partial loss of function of the octavus-system in apparently normal person. *Acta Otolaryngologica* 1944 ;32:407–29.
58. Wu CS, Lin HC, Chao PZ. Sudden sensorineural hearing loss : evidence from Taiwan. *Audiol Neuro-Otol* 2006 ;11(3):151–6.

59. Conlin AE, Parnes LS. Treatment of sudden sensorineural hearing loss : II. A Meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007 ;133(6):582-6.
60. Gussen R. Sudden deafness of vascular origin : a human temporal bone study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976 ;85(1 Pt 1):94-100.
61. McCabe BF. Autoimmune sensorineural hearing loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1979 ;88(5 Pt 1):585-9.
62. Goodhill V. Sudden deafness and round window rupture. *Laryngoscope* 1971 ;81(9):1462-74.
63. Wilson WR, Byl FM, Laird N. The efficacy of steroids in the treatment of idiopathic sudden hearing loss. A double-blind clinical study. *Arch Otolaryngol* 1980 ;106(12):772-6.
64. Merchant SN, Adams JC, Nadol Jr JB. Pathology and pathophysiology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol* 2005 ;26(2):151-60.
65. Lazarini PR, Camargo AC. Idiopathic sudden sensorineural hearing loss : etiopathogenic aspects. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006 ;72(4):554-61.
66. Fukuda S, Furuta Y, Takasu T, et al. The significance of herpes viral latency in the spiral ganglia. *Acta Otolaryngol Suppl* 1994 ;514:108-10.
67. Merchant SN, Durand ML, Adams JC. Sudden deafness : is it viral. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008 ;70(1):52-60. discussion 60-2.
68. Chandrasekhar SS, Connelly PE, Brahmabhatt SS, et al. Otologic and audiologic evaluation of human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Otolaryngol* 2000 ;21(1):1-9.
69. Marra CM, Wechkin HA, Longstreth Jr WT, et al. Hearing loss and antiretroviral therapy in patients infected with HIV-1. *Arch Neurol* 1997 ;54(4):407-10.
70. Rarey KE. Otologic pathophysiology in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Otolaryngol* 1990 ;11(6):366-9.
71. van der Westhuizen Y, Swanepoel de W, Heinze B, Hofmeyr LM. Auditory and otological manifestations in adults with HIV/AIDS. *Int J Audiol* 2013 ;52(1):37-43.
72. Torre 3rd P, Zeldow B, Hoffman HJ, et al. Hearing loss in perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis* 2012 ;31(8):835-41.
73. Kenna MA. Acquired hearing loss in children. *Otolaryngol Clin North Am* 2015 ;48(6):933-53.
74. Ensink RJH, Kuper H. Is hearing impairment associated with HIV ? A systematic review of data from low and middle-income countries. *Trop Med Int Health* 2017 ;22(12):1493-504.
75. Mathews SS, Albert RR, Job A. Audio-vestibular function in human immunodeficiency virus infected patients in India. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2012 ;33(2):98-101.
76. Timon CI, Walsh MA. Sudden sensorineural hearing loss as a presentation of HIV infection. *J Laryngol Otol* 1989 ;103(11):1071-2.
77. Pappas Jr DG, Chandra HK, Lim J, Hillman DE. Ultrastructural findings in the cochlea of AIDS cases. *Am J Otol* 1994 ;15(4):456-65.
78. Grimaldi LM, Luzi L, Martino GV, et al. Bilateral eighth cranial nerve neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Neurol* 1993 ;240(6):363-6.
79. Schouten JT, Lockhart DW, Rees TS, et al. A prospective study of hearing changes after beginning zidovudine or didanosine in HIV-1 treatment-naïve people. *BMC Infect Dis* 2006 ;6:28.
80. Vincenti V, Pasanisi E, Bacciu A, et al. Cochlear implantation in a human immunodeficiency virus-infected patient. *Laryngoscope* 2005 ;115(6):1079-81.
81. Frenkel LM, Garratty EM, Shen JP, et al. Clinical reactivation of herpes simplex virus type 2 infection in seropositive pregnant women with no history of genital herpes. *Ann Int Med* 1993 ;118(6):414-8.
82. Muller WJ, Jones CA, Koelle DM. Immunobiology of herpes simplex virus and cytomegalovirus infections of the fetus and new-born. *Curr Immunol Rev* 2010 ;6(1):38-55.

83. Westerberg BD, Atashband S, Kozak FK. A systematic review of the incidence of sensorineural hearing loss in neonates exposed to Herpes simplex virus (HSV). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008 ;72(7):931-7.
84. al Muhaimed H, Zakzouk SM. Hearing loss and herpes simplex. *J Trop Pediatr* 1997 ;43(1):20-4.
85. Noorbakhsh S, Farhadi M, Daneshi A, et al. Viral infections detected by serology and PCR of perilymphatic fluid in children with idiopathic sensorineural hearing loss. *Eastern Mediter Health J* 2011 ;17(11):867-70.
86. Schulz P, Arbusow V, Strupp M, et al. Highly variable distribution of HSV-1-specific DNA in human geniculate, vestibular and spiral ganglia. *Neurosci Lett* 1998 ;252(2):139-42.
87. Lavi ES, Sklar EM. Enhancement of the eighth cranial nerve and labyrinth on MR imaging in sudden sensorineural hearing loss associated with human herpesvirus 1 infection : case report. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001 ;22(7):1380-2.
88. Montano JJ, Melley CC, Karam DB. Encephalitis herpes simplex : aural rehabilitation following bilateral deafness. *Arch Phys Med Rehabil* 1983 ;64(10):479-80.
89. Mimura T, Amano S, Nagahara M, et al. Corneal endotheliitis and idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Am J Ophthalmol* 2002 ;133(5):699-700.
90. Rabinstein A, Jerry J, Saraf-Lavi E, et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with herpes simplex virus type 1 infection. *Neurology* 2001 ;56(4):571-2.
91. Chand RP, Jan A, Vyas H. Acute sensorineural deafness following herpes simplex infection. *Eur J Pediatr* 1993 ;152(4):379.
92. Stokroos RJ, Albers FW, Schirm J. Therapy of idiopathic sudden sensorineural hearing loss : antiviral treatment of experimental herpes simplex virus infection of the inner ear. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999 ;108(5):423-8.
93. American Academy of Pediatrics JCoIH. Year 2007 position statement : principles and guidelines for early hearing detection and intervention programs. *Pediatrics* 2007 ;120(4):898-921.
94. Awad Z, Huins C, Pothier DD. Antivirals for idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ;15(8). CD006987.
95. Gupta RK, Best J, MacMahon E. Mumps and the UK epidemic 2005. *BMJ* 2005 ;330(7500):1132-5.
96. Senanayake SN. Mumps : a resurgent disease with protean manifestations. *Med J Aust* 2008 ;189(8):456-9.
97. Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis* 2009 ;28(3):173-5.
98. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss : a review for hearing health professionals. *Trends Hear* 2014 ;18.
99. Hall R, Richards H. Hearing loss due to mumps. *Arch Dis Child* 1987 ;62(2):189-91.
100. Kanra G, Kara A, Cengiz AB, et al. Mumps meningoencephalitis effect on hearing. *Pediatr Infect Dis* 2002 ;21(12):1167-9.
101. Nomura Y, Harada T, Sakata H, Sugiura A. Sudden deafness and asymptomatic mumps. *Acta Otolaryngol Suppl* 1988 ;456:9-11.
102. Everberg G. Deafness following mumps. *Acta Otolaryngol* 1957 ;48(5-6):397-403.
103. Lindsay JR, Davey PR, Ward PH. Inner ear pathology in deafness due to mumps. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1960 ;69:918-35.
104. McKenna MJ. Measles, mumps, and sensorineural hearing loss. *Ann N Y Acad Sci* 1997 ;830:291-8.
105. Westmore GA, Pickard BH, Stern H. Isolation of mumps virus from the inner ear after sudden deafness. *Br Med J* 1979 ;1(6155):14-5.
106. Tsubota M, Shojaku H, Ishimaru H, et al. Mumps virus may damage the vestibular nerve as well as the inner ear. *Acta Oto-Laryngol* 2008 ;128(6):644-7.

107. Morita S, Fujiwara K, Fukuda A, et al. The clinical features and prognosis of mumps-associated hearing loss : a retrospective, multi-institutional investigation in Japan. *Acta Otolaryngol* 2017 ;137(sup565):S44-7.
108. Noda T, Kakazu Y, Komune S. Cochlear implants for mumps deafness : two paediatric cases. *J Laryngol Otol* 2015 ;129(Suppl 2):S38-41.
109. Katsushika M, Kashio A, Ogata E, et al. Outcomes of cochlear implantations for mumps deafness : a report of four pediatric cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018 ;114:76-9.
110. Suzuki Y, Ogawa H, Baba Y, et al. Cochlear implantation in a case of bilateral sensorineural hearing loss due to mumps. *Fukushima J Med Sci* 2009 ;55(1):32-8.
111. Asatryan A, Pool V, Chen RT, et al. Live attenuated measles and mumps viral strain-containing vaccines and hearing loss : Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, 1990-2003. *Vaccine* 2008 ;26(9):1166-72.
112. Brodsky L, Stanievich J. Sensorineural hearing loss following live measles virus vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985 ;10(2):159-63.
113. Suboti R. Histopathological findings in the inner ear caused by measles. *J Laryngol Otol* 1976 ;90(2):173-81.
114. Sagar PR, Shah P, Bollampally VC, et al. Otosclerosis and measles : do measles have a role in otosclerosis ? A review article. *Cureus* 2020 ;12(8). e9908.
115. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013 : summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013 ;62(RR-04):1-34.
116. Rikitake M, Sampei S, Komori M, et al. Bilateral deafness as a complication of the vaccination- A case report. *Int Tinnitus J* 2018 ;22(1):19-22.
117. Kansu L, Yilmaz I. Herpes Zoster oticus (Ramsay Hunt syndrome) in children : case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012 ;76(6):772-6.
118. Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay-Hunt syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 ;71(2):149-54. PubMed PMID : 11459884.
119. Lin YY, Kao CH, Wang CH. Varicella Zoster virus infection of the pharynx and larynx with multiple cranial neuropathies. *Laryngoscope* 2011 ;121(8):1627-30.
120. Wayman DM, Pham HN, Byl FM, Adour KK. Audiological manifestations of Ramsay Hunt syndrome. *J Laryngol Otol* 1990 ;104(2):104-8.
121. Abramovich S, Prasher DK. Electrocochleography and brain-stem potentials in Ramsay Hunt syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1986 ;112(9):925-8.
122. Martin-Sanz E, Rueda A, Esteban-Sanchez J, et al. Vestibular restoration and adaptation in vestibular neuritis and Ramsay-Hunt syndrome with vertigo. *Otol Neurotol* 2017 ;38(7):e203-8.
123. Gantz BJRM, Perry BP, Gubbels SP. Chapter 28 : Management of Bell's Palsy and Ramsay Hunt Syndrome. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier ; 2010.
124. Ohtani F, Furuta Y, Aizawa H, Fukuda S. Varicella-Zoster virus load and cochleovestibular symptoms in Ramsay-Hunt syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006 ;115(3):233-8.
125. Murakami S, Hato N, Horiuchi J, et al. Treatment of Ramsay-Hunt syndrome with acyclovir-prednisone : significance of early diagnosis and treatment. *Ann Neurol* 1997 ;41(3):353-7.
126. Aleksic SN, Budzilovich GN, Lieberman AN. Herpes Zoster oticus and facial paralysis (Ramsay Hunt syndrome). Clinico-pathologic study and review of literature. *J Neurol Sci* 1973 ;20(2):149-59.
127. Atif M, Azeem M, Sarwar MR, Bashir A. Zika virus disease : a current review of the literature. *Infection* 2016 ;44(6):695-705.
128. de Carvalho-Leal M, Ramos DS, Caldas Neto SS. Hearing loss from congenital Zika virus infection. *Top Magn Reson Imaging* 2019 ;28(1):19-22.

129. Ficenc SC, Schieffelin JS, Emmett SD. A review of hearing loss associated with Zika, Ebola, and Lassa fever. *Am J Trop Med Hyg* 2019 ;101(3):484–90.
130. Leal MC, Muniz LF, Ferreira TS, et al. Hearing loss in infants with microcephaly and evidence of congenital Zika virus infection Brazil, November 2015-May 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 ;65(34):917–9.
131. Borja A, Correia de Araújo R.P. Triagem auditiva em crianças expostas ao Zika virus duante à gestação. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas* 2017 ;16(3):271–6.
132. Marques Abramov D, Saad T, Gomes-Junior SC, et al. Auditory brainstem function in microcephaly related to Zika virus infection. *Neurology* 2018 ;90(7):e606–14.
133. Mittal R, Fifer RC, Liu XZ. A possible association between hearing loss and Zika virus infections. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018 ;144(1):3–4.
134. Yee KT, Neupane B, Bai F, Vetter DE. Zika virus infection causes widespread damage to the inner ear. *Hear Res* 2020 ;395:108000.
135. Guzmán MG, Kourí G. Dengue : an update. *Lancet Infect Dis* 2002 ;2(1):33–42.
136. Ribeiro BN, Guimarães AC, Yazawa F, et al. Sensorineural hearing loss in hemorrhagic dengue. *Int J Surg Case Rep* 2015 ;8C:38–41.
137. Bhavana K, Tyagi I, Kapila RK. Chikungunya virus induced sudden sensorineural hearing loss. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008 ;72(2):257–9.
138. Prabhu P. Acquired auditory neuropathy spectrum disorder after an attack of chikungunya : case study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2016 ;273(1):257–61.
139. Braun DK, Dominguez G, Pellett PE. Human herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev* 1997 ;10(3):521–67.
140. Black JB, Pellett PE. Human herpesvirus 7. *Rev Med Virol* 1999 ;9(4):245–62.
141. De Bolle L, Van Loon J, De Clercq E, Naesens L. Quantitative analysis of human herpesvirus 6 cell tropism. *J Med Virol* 2005 ;75(1):76–85.
142. Takasaki T, Higashikawa M, Motoyama S, et al. Serum antibodies to human herpesvirus 7, human herpesvirus 6 and cytomegalovirus in patients with idiopathic facial nerve palsy or sudden deafness. *J Laryngol Otol* 1998 ;112(7):617–21.
143. White HA. Lassa fever. A study of 23 hospital cases. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1972 ;66(3):390–401.
144. Cummins D, McCormick JB, Bennett D, et al. Acute sensorineural deafness in Lassa fever. *JAMA* 1990 ;264(16):2093–6.
145. Vetter P, Kaiser L, Schibler M, et al. Sequelae of Ebola virus disease : the emergency within the emergency. *Lancet Infect Dis* 2016 ;16(6):e82–91.
146. Rowe AK, Bertolli J, Khan AS, et al. Clinical, virologic, and immunologic follow-up of convalescent Ebola hemorrhagic fever patients and their household contacts, Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis* 1999 ;179(Suppl 1):S28–35.
147. Anderson JL, Levy PT, Leonard KB, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus : when to consider the diagnosis. *J Child Neurol* 2014 ;29(6):837–42.
148. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, et al. Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 2005 ;11(8):1167–73.
149. Weatherhead JE, Miller VE, Garcia MN, et al. Long-term neurological outcomes in West Nile virus-infected patients : an observational study. *Am J Trop Med Hyg* 2015 ;92(5):1006–12.
150. Pradhan S, Anand S, Choudhury SS. Cognitive behavioural impairment with irreversible sensorineural deafness as a complication of West Nile encephalitis. *J Neurovirol* 2019 ;25(3):429–33.
151. Jamieson DJ, Kourtis AP, Bell M, Rasmussen SA. Lymphocytic choriomeningitis virus : an emerging obstetric pathogen. *Am J Obstetr Gynecol* 2006 ;194(6):1532–6.
152. McBride W, Gill KR, Wiviott L. West Nile Virus infection with hearing loss. *J Infect* 2006 ;53(5):e203–5.

153. Casetta I, Ciorba A, Cesnik E, et al. West Nile virus neuroinvasive disease presenting with acute flaccid paralysis and bilateral sensorineural hearing loss. *J Neurol* 2011 ;258(10):1880-1.
154. Alsanosi AA. Influenza A (H1N1) : a rare cause of deafness in two children. *J Laryngol Otol* 2012 ;126(12):1274-5.
155. Wilson WR, Veltri RW, Laird N, Sprinkle PM. Viral and epidemiologic studies of idiopathic sudden hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983 ;91(6):653-8.
156. Sriwijitalai W, Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19 : a note. *Am J Otolaryngol* 2020 ;41(3):102473.
157. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *China JAMA Neurol* 2020 ;77(6):683-90.
158. Karimi-Galougahi M, Naeini AS, Raad N, et al. Vertigo and hearing loss during the COVID-19 pandemic is there an association. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2020 ;40(6):463-5.
159. Kilic O, Kalcioğlu MT, Cag Y, et al. Could sudden sensorineural hearing loss be the sole manifestation of COVID-19 ? An investigation into SARS-COV-2 in the etiology of sudden sensorineural hearing loss. *Int J Infect Dis* 2020 ;97:208-11.
160. Cadoni G, Agostino S, Scipione S, et al. Sudden sensorineural hearing loss : our experience in diagnosis, treatment, and outcome. *J Otolaryngol* 2005 ;34(6):395-401.
161. Chen HC, Chung CH, Wang CH, et al. Increased risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with hepatitis virus infection. *PLoS One* 2017 ;12(4). e0175266.
162. Gross M, Wolf DG, Elidan J, Eliashar R. Enterovirus, cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus infection screening in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Audiol Neuro-Otol* 2007 ;12(3):179-82.
163. Wilson WR. The relationship of the herpesvirus family to sudden hearing loss : a prospective clinical study and literature review. *Laryngoscope* 1986 ;96(8):870-7.
164. Einer H, Tengborn L, Axelsson A, Edström S. Sudden sensorineural hearing loss and hemostatic mechanisms. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994 ;120(5):536-40.
165. Mentel R, Kaftan H, Wegner U, et al. Are enterovirus infections a co-factor in sudden hearing loss. *J Med Virol* 2004 ;72(4):625-9.
166. Ishii T, Toriyama M. Sudden deafness with severe loss of cochlear neurons. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977 ;86(4 Pt 1):541-7.
167. Schuknecht HF, Donovan ED. The pathology of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Arch Oto-Rhino-Laryngol* 1986 ;243(1):1-15.
168. Pitkäranta A, Julkunen I. Sudden deafness : lack of evidence for systemic viral infection. *Otolaryngology* 1998 ;118(3 Pt 1):397-9.
169. McKenna MJ, Mills BG, Galey FR, Linthicum Jr FH. Filamentous structures morphologically similar to viral nucleocapsids in otosclerotic lesions in two patients. *Am J Otol* 1986 ;7(1):25-8.
170. McKenna MJ, Mills BG. Ultrastructural and immunohistochemical evidence of measles virus in active otosclerosis. *Acta Oto-Laryngol Suppl* 1990 ;470:130-9. discussion 9-40.
171. Karosi T, Kónya J, Petkó M, Sziklai I. Histologic otosclerosis is associated with the presence of measles virus in the stapes footplate. *Otol Neurotol* 2005 ;26(6):1128-33.
172. Niedermeyer H, Arnold W, Neubert WJ, Höfler H. Evidence of measles virus RNA in otosclerotic tissue. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1994 ;56(3):130-2.
173. Arnold W, Niedermeyer HP, Lehn N, et al. Measles virus in otosclerosis and the specific immune response of the inner ear. *Acta Oto-Laryngol* 1996 ;116(5):705-9.
174. Pulec L, House WF. Meniere's disease study : three-year progress report. *Int J Equilib Res* 1973 ;3(1):156-65.
175. Adour KK, Byl FM, Hilsinger Jr RL, Wilcox RD. Ménière's disease as a form of cranial polyganglionitis. *Laryngoscope* 1980 ;90(3):392-8.

176. Williams LL, Lowery HW, Shannon BT. Evidence of persistent viral infection in Menière's disease. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987 ;113(4):397-400.
177. Calenoff E, Zhao JC, Derlacki EL, et al. Patients with Menière's disease possess IgE reacting with herpes family viruses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995 ;121(8):861-4.
178. Gartner M, Bossart W, Linder T. Herpes virus and Ménière's disease. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2008 ;70(1):28-31.
179. Takahash K, Aono T, Shichinohe M, et al. Herpesvirus DNA in peripheral blood mononuclear cells of some patients with Meniere's disease. *Microbiol Immunol* 2001 ;45(9):635-8.
180. Vrabc JT. Herpes simplex virus and Meniere's disease. *Laryngoscope* 2003 ;113(9):1431-8.
181. Welling DB, Miles BA, Western L, Prior TW. Detection of viral DNA in vestibular ganglia tissue from patients with Menière's disease. *Am J Otol* 1997 ;18(6):734-7.
182. Yazawa Y, Suzuki M, Hanamitsu M, et al. Detection of viral DNA in the endolymphatic sac in Ménière's disease by in situ hybridization. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2003 ;65(3):162-8.
183. Derebery MJ, Fisher LM, Iqbal Z. Randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial of famciclovir for reduction of Ménière's disease symptoms. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ;131(6):877-84.
184. Dean NJ, Pastras C, Brown D, Camp A. Correction : are viral-infections associated with Ménière's disease ? A systematic review and meta-analysis of molecular-markers of viral-infection in casecontrolled observational studies of MD. *PloS One* 2019 ;14(12). e0226643.
185. Barber V, Calvert A, Vandrevalla T, et al. Prevention of acquisition of cytomegalovirus infection in pregnancy through hygiene-based behavioral interventions : a systematic review and gap analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2020 ;39(10):949-54.
186. Haut conseil de la santé publique. Prévention de l'infection à cytomégalovirus chez la femme enceinte et le nouveau-né. *Collection Avis et Rapport* 2018 ;298.
187. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy : description and outcome. *Prenat Diagn* 2013 ;33(8):751-8.
188. Foulon I, De Brucker Y, Buyl R, et al. Hearing loss with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2019 ;144(2).
189. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, et al. Saliva polymerase-chainreaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *New Engl J Med* 2011 ;364(22):2111-8.
190. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2010 ;303(14):1375-82.
191. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, et al. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013 ;26(1):86-102.
192. Lanzieri TM, Leung J, Caviness AC, et al. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Perinatol* 2017 ;37(7):875-80.
193. De Santis M, Apicella M, De Luca C, et al. Valacyclovir in primary maternal CMV infection for prevention of vertical transmission : a case-series. *J Clin Virol* 2020 ;127:104351.
194. Albright CM, Werner E, Hughes BL. Cytomegalovirus screening in pregnancy : a cost-effectiveness and threshold analysis. *Am J Perinatol* 2019 ;36(7):678-87.
195. Chau JK, Lin JR, Atashband S, et al. Systematic review of the evidence for the etiology of adult sudden sensorineural hearing loss. *Laryngoscope* 2010 ;120(5):1011-21.
196. Tucci DL, Farmer Jr JC, Kitch RD, Witsell DL. Treatment of sudden sensorineural hearing loss with systemic steroids and valacyclovir. *Otol Neurotol* 2002 ;23(3):301-8.
197. Stokroos RJ, Albers FW, Tenvergert EM. Antiviral treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss : a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Acta Oto-Laryngol* 1998 ;118(4):488-95.

198. Chen X, Fu YY, Zhang TY. Role of viral infection in sudden hearing loss. *J Internat Med Res* 2019 ;47(7):2865–72.
199. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *New Engl J Med* 2015 ;373(9):795–807.
200. Lin C, Lin SW, Weng SF, Lin YS. Increased risk of sudden sensorineural hearing loss in patients with human immunodeficiency virus aged 18 to 35 years : a population-based cohort study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 ;139(3):251–5.
201. Uri N, Doweck I, Cohen-Kerem R, Greenberg E. Acyclovir in the treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 ;128(4):544–9.
202. Westerlaken BO, Stokroos RJ, Dhooge IJ, et al. Treatment of idiopathic sudden sensorineural hearing loss with antiviral therapy : a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003 ;112(11):993–1000.
203. Jeong SH, Kim HJ, Kim JS. Vestibular neuritis. *Semin Neurol* 2013 ;33:185–94.
204. Adamec I, Krbot Skoric M, Handzic J, Habek M. Incidence, seasonality and comorbidity in vestibular neuritis. *Neurol Sci* 2015 ;36:91–5.
205. Greco A, Macri GF, Gallo A, et al. Is vestibular neuritis an immune related vestibular neuropathy inducing vertigo. *J Immunol Res* 2014 ;, 459048. <https://doi.org/10.1155/2014/459048>.
206. Arbusow V, Derfuss T, Held K, et al. Latency of herpes simplex virus type-1 in human geniculate and vestibular ganglia is associated with infiltration of CD8+ T cells. *J Med Virol* 2010 ;82:1917–20.
207. Himmelein, et al. Differential involvement during latent herpes simplex virus 1 infection of the superior and inferior divisions of the vestibular ganglia : implications for vestibular neuritis. *J Virol* 2017 ;91. e00331-17.
208. Kong Zhaohong, Wang Jingwei, Li Tao, et al. Coronavirus pneumonia with onset of dizziness : a case report. *Ann Transl Med* 2020 ;8(7):506.
209. Malayala S, Raza A. A case of COVID-19-induced vestibular neuritis. *Cureus* 2020 ;12(6). e8918.
210. Cooper CW. Vestibular neuronitis: a review of a common cause of vertigo in general practice. *Br J Gen Pract* 1993 ;43:164–7.
211. Curthoys IS. A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clin Neurophysiol* 2010 ;121:132–44.
212. Jeong SH, Kim HJ, Kim JS. Vestibular neuritis. *Semin Neurol* 2013 ;33:185–94.
213. Kim JS, Kim HJ. Inferior vestibular neuritis. *J Neurol* 2012 ;259(8):1553–6.
214. Halmagyi GM, Weber KP, Curthoys IS. Vestibular function after acute vestibular neuritis. *Restor Neurol Neurosci* 2010 ;28(1):37–46.
215. Bronstein AD, Dieterich M. Long-term clinical outcome in vestibular neuritis. *Curr Opin Neurol* 2019 ;32(1):174–80.
216. Katsarkas A, Galiana HL. Bechterew's phenomenon in humans. A new explanation *Acta Otolaryngol Suppl* 1984 ;406:95–100.
217. Büki M, Hanschek, Jünger H. Vestibular neuritis : Involvement and long-term recovery of individual semicircular canals. *Auris Nasus Larynx* 2017 ;44(3):288–93.
218. Cousins S, Cutfield NJ, Kaski D, et al. Visual dependency and dizziness after vestibular neuritis. *PloS One* 2014 ;9(9). e105426.
219. Krishnan K, Bassilious K, Eriksen E, et al. Posterior circulation stroke diagnosis using HINTS in patients presenting with acute vestibular syndrome : a systematic review. *Eur Stroke J* 2019 ;4(3):233–9.
220. Fishman JM, Burgess C, Waddell A. Corticosteroids for the treatment of idiopathic acute vestibular dysfunction (vestibular neuritis). *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ;5. CD008607.

221. Yoo MH, Yang CJ, Kim SA, et al. Efficacy of steroid therapy based on symptomatic and functional improvement in patients with vestibular neuritis: a prospective randomized controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017 ;274(6):2443–51.
222. Strupp M, Zingler VC, Arbusow V, et al. Methylprednisolone, valacyclovir, or the combination for vestibular neuritis. *N Engl J Med* 2004 ;351(4):354–61.
223. McDonnell MN, Hillier S. Vestibular rehabilitation for unilateral peripheral vestibular dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;1. CD005397.
224. Tokle G, Morkved S, Brathen G, et al. Efficacy of vestibular rehabilitation following acute vestibular neuritis : a randomized controlled trial. *Otol Neurotol* 2020 ;41(1):78–85.
225. Young LR, Bernard-Demanze L, Dumitrescu M, et al. Postural performance of vestibular loss patients under increased postural threat. *J Vestib Res* 2012 ;22(2):129–38.
226. Machado ML, Lelong-Boulouard V, Smith PF, et al. Influence of anxiety in spatial memory impairments related to the loss of vestibular function in rat. *Neuroscience* 2012 ;218:161–9.
227. Kapoula Z, Gaertner C, Yang Q, et al. Vergence and standing balance in subjects with idiopathic bilateral loss of vestibular function. *PLoS One* 2013 ;8(6). e66652.
228. Mathéron E, Yang Q, Delpit-Baraut V, et al. Active ocular vergence improves postural control in elderly as close viewing distance with or without a single cognitive task. *Neurosci Lett* 2016 ;610:24–9.
229. Peitersen E. Bell's Palsy : the spontaneous course of 2,500 peripheral facial nerve palsies of different etiologies. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2002 ;122:4–30.
230. Hohman MH, Hadlock TA. Etiology, diagnosis, and management of facial palsy : 2000 patients at a facial nerve center : diagnosis and management of facial palsy. *Laryngoscope* 2014 ;124:E283–93.
231. Park EP, Boulmay BC. Images in clinical medicine. Herpes labialis and facial-nerve paralysis. *N Engl J Med* 2014 ;370:1048.
232. Nasatzky E, Katz J. Bell's palsy associated with herpes simplex gingivostomatitis. A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 ;86:293–6.
233. Chakravarti A, Chaturvedi VN, Bhide V, Rodrigues JJ. Bell's Palsy – herpes simplex virus type-1 a possible causative agent. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 1999 ;51:47–50.
234. McCormick David P. Herpes-simplex virus as cause of Bell's palsy. *Lancet* 1972 ;299:937–9.
235. Zhang W, Xu L, Luo T, et al. The etiology of Bell's palsy : a review. *J Neurol* 2020 ;267:1896–905.
236. Linder T, Bossart W, Bodmer D. Bell's palsy and Herpes simplex virus : fact or mystery. *Otol Neurotol* 2005 ;26:109–13.
237. Kawaguchi K, Inamura H, Abe Y, et al. Reactivation of herpes simplex virus type 1 and varicella-Zoster virus and therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and valacyclovir in patients with Bell's palsy. *Laryngoscope* 2007 ;117:147–56.
238. Adour KK, Byl FM, Raymond L, et al. The true nature of Bell's palsy : analysis of 1,000 consecutive patients. *Laryngoscope* 1978 ;88:787–801.
239. Furuta Y, Ohtani F, Aizawa H, et al. Varicella-Zoster virus reactivation is an important cause of acute peripheral facial paralysis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005 ;24:97–101.
240. Kanerva M, Mannonen L, Piiparinen H, et al. Search for Herpes viruses in cerebrospinal fluid of facial palsy patients by PCR. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2007 ;127:775–9.
241. Grassin M, Rolland A, Leboucq N, et al. Bilateral facial nerve palsy associated with Epstein-Barr virus infection in a 3-year-old boy. *Arch Pediatr* 2017 ;24:564–7.
242. Terada K, Niizuma T, Kosaka Y, et al. Bilateral facial nerve palsy associated with Epstein-Barr virus infection with a review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2004 ;36:75–7.
243. Hirano T, Tsuji T, Yamasaki H, Tsuda H. Cytomegalovirus mononucleosis complicated with peripheral facial palsy. *Rinsho Ketsueki* 2014 ;55:356–9.
244. Voss V, Mattox A, Guo M. Concurrent pityriasis rosea and Bell's palsy. *BMJ Case Rep* 2017. 2017 : bcr2016218069.

245. Turriziani O, Falasca F, Maida P, et al. Early collection of saliva specimens from Bell's palsy patients : Quantitative analysis of HHV-6, HSV-1, and VZV. *J Med Virol* 2014 ;86:1752–8.
246. Verma R, Praharaj HN. Bilateral facial palsy as a manifestation of Japanese encephalitis. *BMJ Case Rep* 2012 ;2012. bcr2012006555.
247. Simonin Y, Sillam O, Carles MJ, et al. Human Usutu virus infection with atypical neurologic presentation, Montpellier. *France Emerg Infect Dis* 2018 ;24(5):875–8.
248. Brisca G, Garbarino F, Carta S, et al. Increased childhood peripheral facial Palsy in the emergency department during COVID-19 pandemic. *Pediatr Emerg Care* 2020 ;36(10):e595–6.
249. Homma Y, Watanabe M, Inoue K, Moritaka T. Coronavirus disease-19 pneumonia with facial nerve Palsy and olfactory disturbance. *Intern Med Tokyo Jpn* 2020 ;59:1773–5.
250. Figueiredo R, Falcão V, Pinto MJ, Ramalho C. Peripheral facial paralysis as presenting symptom of COVID-19 in a pregnant woman. *BMJ Case Rep* 2020 ;13(8). e237146.
251. Juliao Caamaño DS, Alonso Beato R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2. *J Clin Neurosci* 2020 ;77:230–2.
252. Derollez C, Alberto T, Leroi I, et al. Facial nerve palsy : an atypical clinical manifestation of COVID-19 infection in a family cluster. *Eur J Neurol* 2020 ;27(12):2670–2.
253. Ottaviani D, Boso F, Tranquillini E, et al. Early Guillain-Barré syndrome in coronavirus disease 2019 (COVID-19) : a case report from an Italian COVID-hospital. *Neurol Sci* 2020 ;41:1351–4.
254. Paybast S, Gorji R, Mavandadi S. Guillain-Barré syndrome as a neurological complication of novel COVID-19 infection : a case report and review of the literature. *Neurologist* 2020 ;25:101–3.
255. Goh Y, Beh DLL, Makmur A, et al. Pearls & Oy-sters : facial nerve palsy in COVID-19 infection. *Neurology* 2020 ;95:364–7.
256. Theophanous C, Santoro J, Itani R. Bell's palsy in a pediatric patient with hyper IgM syndrome and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Brain Dev* 2021 ;43(2):357–9.
257. Casas E, Barbosa A, Rubio-García E, et al. Isolated peripheral facial paralysis in a patient with COVID-19. *Rev Neurol* 2020 ;71:40–1.
258. Jenke AC, Stoek LM, Zilbauer M, et al. Facial palsy : Etiology, outcome and management in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2011 ;15:209–13.
259. Rowhani-Rahbar A, Klein NP, Lewis N, et al. Immunization and bell's Palsy in children : a case-centered analysis. *Am J Epidemiol* 2012 ;175:878–85.
260. Yılmaz Ü, Çubukçu D, Yılmaz TS, et al. Peripheral facial Palsy in children. *J Child Neurol* 2014 ;29:1473–8.
261. Karalok ZS, Taskin BD, Ozturk Z, et al. Childhood peripheral facial palsy. *Childs Nerv Syst* 2018 ;34:911–7. Psillas G, Antoniadou E, Ieridou F, Constantinidis J. Facial nerve palsy in children : a retrospective study of 124 cases : Facial nerve palsy in children. *J Paediatr Child Health* 2019 ;55(3):299–304.
262. Psillas G, Antoniadou E, Ieridou F, Constantinidis J. Facial nerve palsy in children : a retrospective study of 124 cases : Facial nerve palsy in children. *J Paediatr Child Health* 2019 ;55(3):299–304.
263. Papan C, Kremp L, Weiß C, et al. Infectious causes of peripheral facial nerve palsy in children—a retrospective cohort study with long term follow-up. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019 ;38:2177–84.
264. Fieux M, Franco-Vidal V, Devic P, et al. French Society of ENT (SFORL) guidelines. Management of acute Bell's palsy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2020 ;137(6):483–8.
265. Baugh RF, Basura GJ, Ishii LE, et al. Clinical practice guideline : Bell's Palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013 ;149:S1–27.

266. de Almeida JR, Guyatt GH, Sud S, et al. Management of Bell palsy : clinical practice guideline. *CMAJ Can Med Assoc J* 2014 ;186:917-22.
267. Gagyor I, Madhok VB, Daly F, et al. Antiviral treatment for Bell's palsy (idiopathic facial paralysis). *Cochrane Database Syst Rev* 2019 ;9(9). CD001869.
268. Eaglstein WH, Katz R, Brown JA. The effects of early corticosteroid therapy on the skin eruption and pain of herpes Zoster. *JAMA* 1970 ;211:1681-3.
269. Leung J, Harpaz R, Baughman AL, et al. Evaluation of laboratory methods for diagnosis of varicella. *Clin Infect Dis* 2010 ;51:23-32.
270. Schmutzhard J. Detection of herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2 and varicella-Zoster virus in skin lesions. Comparison of real-time PCR, nested PCR and virus isolation. *J Clin Virol* 2004 ;29:120-6.
271. Wilson DA, Yen-Lieberman B, Schindler S, et al. Should Varicella-Zoster virus culture be eliminated ? A comparison of direct immunofluorescence antigen detection, culture, and PCR, with a historical review. *J Clin Microbiol* 2012 ;50:4120-2.
272. Zimmermann J, Jesse S, Kassubek J, et al. Differential diagnosis of peripheral facial nerve palsy : a retrospective clinical, MRI and CSF based study. *J Neurol* 2019 ;266:2488-94.
273. James C, Harfouche M, Welton NJ, et al. Herpes simplex virus : global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ* 2020 ;98:315-29.
274. Société Française de Dermatologie. Prise en charge de l'herpès cutanéomuqueux chez le sujet immunocompétent. *Ann Dermatol Vénereol* 2002 ;129:469-76.
275. Yap T, Khor S, Kim JS, et al. Intraoral human herpes viruses detectable by PCR in majority of patients. *Oral Dis* 2021 ;27(2):378-87.
276. Vernay-Vaisse C, Spenatto N, Derancourt C, et al. Dépistage des MST/IST. *Société Fr Dermatol-Vénérologie* 2016 ;15.
277. Tsai J, Cohrs RJ, Nagel MA, et al. Reactivation of type 1 herpes simplex virus and varicella Zoster virus in an immunosuppressed patient with acute peripheral facial weakness. *J Neurol Sci* 2012 ;313:193-5.
278. Chen I, Fohitung RB, Oughli HA, et al. Concurrent Ramsay Hunt syndrome and disseminated herpes Zoster in a patient with relapsed chronic lymphocytic leukemia. *IDCases* 2016 ;6:79-82.
279. Kin T, Hirano M, Tonomura Y, Ueno S. Coexistence of Ramsay-Hunt syndrome and varicella-Zoster virus encephalitis. *Infection* 2006 ;34:352.
280. Ohta M, Taga T, Nomura A, et al. Epstein-Barr virus-related lymphoproliferative disorder, cytomegalovirus reactivation, and varicella Zoster virus encephalitis during treatment of medulloblastoma. *J Med Virol* 2011 ;83:1582-4.
281. Kano Y, Inoue H, Sakurai K, et al. Idiopathic CD4-positive lymphocytopenia-associated progressive multifocal leukoencephalopathy confirmed by brain biopsy following negative results of repeated CSF-JC-virus tests : a case report. *Rinsho Shinkeigaku* 2018 ;58:750-5.
282. Azouvi P, Broucker TD, Bruneel F, et al. Les points clés de la RPC pour les encéphalites infectieuses. *SPILF* 2017.
283. Letchuman V, Donohoe CD. Brainstem and cerebellar involvement in Ramsay-Hunt syndrome. *Case Rep Otolaryngol* 2019 ;2019. 7605056.
284. Dyachenko PA, Kurhanska VA, Dyachenko AG, Smiianova OI. Subacute enterovirus-associated encephalitis in a young adult coinfecting with borrelia burgdorferi. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960 2020 ;73:1053-5.
285. Molimard J, Baudou E, Mengelle C, et al. Coxsackie B3-induced rhombencephalitis. *Arch Pédiatrie* 2019 ;26:247-8.
286. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003 ;361:5.
287. Van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001 ;7(6):719-24.

288. Haas J, Braun S, Wutzler P. Burden of influenza in Germany : a retrospective claims database analysis for the influenza season 2012/2013. *Eur J Health Econ* 2016 ;17:669–79.
289. Yatsyshina S, Mayanskiy N, Shipulina O, et al. Detection of respiratory pathogens in pediatric acute otitis media by PCR and comparison of findings in the middle ear and nasopharynx. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016 ;85:125–30.
290. van Dongen TM, Venekamp RP, Wensing AM, et al. Acute otorrhea in children with tympanostomy tubes : prevalence of bacteria and viruses in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2015 ;34:355–60.
291. Toivonen L, Karppinen S, Schuez-Havupalo L, et al. Peltola, burden of recurrent respiratory tract infections in children : a prospective cohort study *pediatr. Infect Dis J* 2016 ;35:e362–9.
292. Lappan R, Imbrogno K, Sikazwe C, et al. A microbiome case-control study of recurrent acute otitis media identified potentially protective bacterial genera. *BMC Microbiol* 2018 ;18:13.
293. Heikkinen T, Ojala E, Waris M. Clinical and socioeconomic burden of respiratory syncytial virus infection in children. *J Infect Dis* 2017 ;215:17–23.
294. Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Karppinen S, et al. Rhinovirus infections in the first 2 years of life. *Pediatrics* 2016 ;138.
295. Seppala E, Sillanpaa S, Nurminen N, et al. Human enterovirus and rhinovirus infections are associated with otitis media in a prospective birth cohort study. *J Clin Virol* 2016 ;85:1–6.
296. Wagner JC, Pyles RB, Miller AL, et al. Determining persistence of bocavirus DNA in the respiratory tract of children by pyrosequencing. *Pediatr Infect Dis J* 2016 ;35:471–6.
297. Buzatto GP, Tamashiro E, Proenca-Modena JL, et al. The pathogens profile in children with otitis media with effusion and adenoid hypertrophy. *PloS One* 2017 ;12(2). e0171049.
298. Slinger R, Duval M, Langill J, et al. Direct molecular detection of a broad range of bacterial and viral organisms and *Streptococcus pneumoniae* vaccine serotypes in children with otitis media with effusion. *BMC Res* 2016 ;Notes 9:247.
299. Murrah A, Turner RL, Pang B, et al. Replication of type 5 adenovirus promotes middle ear infection by *Streptococcus pneumoniae* in the chinchilla model of otitis media. *Pathogens and Disease* 2015 ;73:1–8.
300. Chonmaitree T, Trujillo R, Jennings K, et al. Acute otitis media and other complications of viral respiratory infection pediatrics. *Pediatrics* 2016 ;137(4), e20153555.
301. Chonmaitree T, Jennings K, Golovko G, et al. Nasopharyngeal microbiota in infants and changes during viral upper respiratory tract infection and acute otitis media. *PloS One* 2017 ;12(7), e0180630.
302. Hofstra JJ, Matamoros S, van de Pol MA, et al. Changes in microbiota during experimental human Rhinovirus infection. *BMC Infect Dis* 2015 ;15:336.
303. Cuhaci Cakir B, Beyazova U, Kemaloglu YK, et al. Effectiveness of pandemic influenza A/H1N1 vaccine for prevention of otitis media in children. *Eur J Pediatr* 2012 ;171:1667–71.
304. Jansen AGSC, Sanders EAM, Hoes AW, et al. Effects of influenza plus pneumococcal conjugate vaccination versus influenza vaccination alone in preventing respiratory tract infections in children : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2008 ;153:764–70.
305. Clements DA, Langdon L, Bland C, Walter E. Influenza, vaccine decreases the incidence of otitis media in 6 to 30 month-old children in day care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995 ;149:1113–7.
306. Heikkinen T, Block SL, Toback SL, et al. Effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccine against all-cause acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 2013 ;32:669–74.
307. Seppala E, Viskari H, Hoppu S, et al. Viral interference induced by live attenuated virus vaccine (OPV) can prevent otitis media. *Vaccine* 2011 ;29:8615–8.
308. Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;3, CD010089.

309. Norhayati MN, Ho JJ, Azman MY. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ;10, CD010089.
310. Fatahzadeh M. Oral manifestations of viral infections. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2017 ;25:163–70.
311. Malvy D, Ezzedine K, Lançon F, et al. Epidemiology of orofacial herpes simplex virus infections in the general population in France : results of the HERPIMAX. *Study J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007 ;21:1398–403.
312. Chemaitelly H, Nagelkerke N, Omori R, Abu-Raddad LJ. Characterizing herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence declines and epidemiological association in the United States. *PLoS One* 2019 ;14, e0214151.
313. Aslanova M, Zito PM. Herpetic gingivostomatitis. *Statpearls Internet*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ; 2021 Jan.
314. Taieb A, Body S, Astar I, et al. Clinical epidemiology of symptomatic primary herpetic infection in children. A study of 50 cases. *Acta Paediatr Scand* 1987 ;76:128–32.
315. Abdel-Naby Awad V, Hamad A-MH. Honey can help in herpes simplex gingivostomatitis in children : Prospective randomized double blind placebo controlled clinical trial. *Am J Otolaryngol* 2018 ;39:759–63.
316. Hopper SM, McCarthy M, Tanchaen C, et al. Topical lidocaine to improve oral intake in children with painful infectious mouth ulcers : a blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med* 2014 ;63:292–9.
317. Goldman RD. Acyclovir for herpetic gingivostomatitis in children. *Can Fam Physician* 2016 ;62:403–4.
318. Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes Zoster and postherpetic neuralgia : prevention and management. *Am Fam Physician* 2017 ;96:656–63.
319. Sharifipour S, Davoodi Rad K. Seroprevalence of Epstein-Barr virus among children and adults in Tehran. *Iran New Microbes New Infect* 2020 ;34:100641.
320. Hujoel IA, Rubio-Tapia A, Dao LN, et al. Epstein-Barr virus-positive mucocutaneous ulcer in an immunosuppressed patient. *ACG Case Rep J* 2018 ;5, e32.
321. Pindborg JJ. Atlas de des maladies de la muqueuse buccale. Paris: Medsi ; 1981.
322. Drozd B, Andriescu E, Suárez A, De la Garza Bravo MM. Cutaneous cytomegalovirus manifestations, diagnosis, and treatment : a review. *Dermatol Online J* 2019 ;25(1). pii : 13030/qt84f936cp.
323. Yao X, Bian LL, Lu WW, et al. Epidemiological and etiological characteristics of herpangina and hand foot mouth diseases in Jiangsu, China, 2013-2014. *Hum Vaccin Immunother* 2017 ;13:823–30.
324. Mirand A, Peigue-Lafeuille H. Clinical characteristics and course of hand, foot, and mouth disease. *Arch Pediatr* 2017 ;24:1036–46.
325. Li W, Li C, Liu L, et al. Arch. Molecular epidemiology of enterovirus from children with herpangina or hand, foot, and mouth disease in Hangzhou, 2016. *Virology* 2019 ;164:2565–71.
326. Xu Y, Zheng Y, Shi W, et al. Pathogenic characteristics of hand, foot and mouth disease in Shaanxi Province, China, 2010-2016. *Sci Rep* 2020 ;10:989.
327. Chansaenroj J, Auphimai C, Puenpa J, et al. High prevalence of coxsackievirus A2 in children with herpangina in Thailand in 2015. *Virusdisease* 2017 ;28:111–4.
328. Gonin A. Les lésions buccales induites par le papillomavirus humain. Thèse de doctorat en médecine 2014.
329. Breznik V, Fujs Komloš K, Hošnjak L, et al. Determination of causative human papillomavirus type in tissue specimens of common Warts based on estimated viral loads. *Front Cell Infect Microbiol* 2020 ;10:4.
330. Padel AF, Venning VA, Evans MF, et al. Human papillomaviruses in anogenital warts in children : typing by in situ hybridisation. *BMJ* 1990 ;300:1491–4.

331. Syrjänen S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci* 2018 ;126(Suppl Suppl 1):49–66.
332. Mamas IN, Sourvinos G, Spandidos DA. The paediatric story of human papillomavirus (Review). *Oncol Lett* 2014 ;8:502–6.
333. Wood JM, Athanasiadis T, Allen J. Laryngitis. *BMJ* 2014 ;349:g5827.
334. Buiret G, Tringali S, Ceruse P. Laryngites aiguës de l'adulte. *EMC, ORL* 2009. 20-645-1-10.
335. Reveiz L, Cardona AF. Antibiotics for acute laryngitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;5, CD004783.
336. Woo PC, Young K, Tsang KW, et al. Adult croup : a rare but more severe condition. *Respiration* 2000 ;67(6):684–8.
337. Patel JJ, Kitchin E, Pfeifer K. A Narrowing diagnosis : a rare cause of adult croup and literature review. *Case Rep Crit Care* 2017 ;2017:9870762.
338. Mazurek H, Bręborowicz A, Doniec Z, et al. Acute subglottic laryngitis. Etiology, epidemiology, pathogenesis and clinical picture. *Adv Respir Med* 2019 ;87(5):308–16.
339. Bjornson CL, Johnson DW. Croup *Lancet* 2008 ;371(9609):329–39.
340. Gates A, Gates M, Vandermeer B, et al. Glucocorticoids for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev* 22 2018 ;8, CD001955.
341. Bjornson C, Russell KF, Vandermeer B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ;10, CD006619.
342. Cohen R. Guide de prescription d'antibiotique en pédiatrie. *Arch Pédiatr* 2016 ;23:14. HS 3.
343. Duval M, Tarasidis G, Grimmer JF, et al. Role of operative airway evaluation in children with recurrent croup : a retrospective cohort study. *Clin Otolaryngol* 2015 ;40(3):227–33.
344. Hoa M, Kingsley EL, Coticchia JM. Correlating the clinical course of recurrent croup with endoscopic findings : a retrospective observational study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008 ;117(6):464–9.
345. Lin SC, Lin HW, Chiang BL. Association of croup with asthma in children : a cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017 ;96(35), e7667.
346. Harless L, Jiang N, Schneider F, Durr M. Herpes simplex virus laryngitis presenting as airway obstruction : a case report and literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2017 ;126(5):424–8.
347. O'Neil MB, Chun RH, Conley SF. Ulcerative lesions as a rare cause of laryngotracheitis in the pediatric population. *Am J Otolaryngol* 2013 ;34(5):541–4.
348. Venn AMR, Schmidt JM, Mullan PC. A case series of pediatric croup with COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020 ;S0735-6757(20). 30829-9.
349. Pilly E. Angines de l'adulte et de l'enfant et rhinopharyngites de l'enfant. *Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France)* 2020.
350. Chi H, Chiu NC, Li WC, Huang FY. Etiology of acute pharyngitis in children : is antibiotic therapy needed. *J Microbiol Immunol Infect* 2003 ;36(1):26–30.
351. Rouault M, Coudert A, Hermann R, et al. Otorhinolaryngological manifestations and delayed diagnosis in Kawasaki disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019 ;121:137–42.
352. Pierce CA, Voss B. Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults : a meta-analysis and qualitative review. *Ann Pharmacother* 2010 ;44(3):489–506.
353. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever : a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 ;158(6):521–6.
354. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, et al. Overview review : Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain* 2015 ;19(9):1213–23.

355. Piroulas C, Devillers L, Souty C, et al. Non-steroids anti-inflammatory drugs and risk of peritonsillar abscess in pharyngitis : a French longitudinal study in primary care. *Fam Pract* 2019 ;36(4):425–30.
356. Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, et al. Peritonsillar abscess (PTA) : clinical characteristics, microbiology, drug exposures and outcomes of a large multicenter cohort survey of 412 patients hospitalized in 13 French university hospitals. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016 ;35(5):867–73.
357. Lepelletier D, Pinaud V, Le Conte P, et al. Is there an association between prior anti-inflammatory drug exposure and occurrence of peritonsillar abscess (PTA) ? A national multicenter prospective observational case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017 ;36(1):57–63.
358. Couloigner PV, Jean P, Treluyer M. Recommandations de pratiques cliniques (RPC) de la Société Française d'ORL et de chirurgie cervicofaciale. *AINS et infections ORL pédiatriques* 2017.
359. HAS. Contenu métier DataSet. Antibiothérapie des infections respiratoires hautes ; 2015.
360. Rezk E, Nofal YH, Hamzeh A, et al. Steroids for symptom control in infectious mononucleosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;11, CD004402.
361. HAS. Amygdalectomie avec ou sans adénoïdectomie chez l'enfant ou l'adolescent (moins de 18 ans) ; 2012.
362. McIsaac WJ, Kellner JD, Aufricht P, et al. Empirical validation of guidelines for the management of pharyngitis in children and adults. *J Am Med Assoc* 2004 ;291(13):1587–95.
363. HAS. Antibiothérapie des infections respiratoires hautes, 2015 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-02/dataset_contenu_metier_infections_respiratoires_hautes.pdf.
364. Windfuhr JP, Toepfner N, Steffen G, et al. Clinical practice guideline : tonsillitis I. Diagnostics and nonsurgical management. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2016 ;273(4):973–87.
365. Johnsen T, Katholm M, Stangerup SE. Otolaryngological complications in infectious mononucleosis. *J Laryngol Otol* 1984 ;98(10):999–1001.
366. Arkkila E, Sipilä J, Laurikainen E, Suonpää J. Peritonsillar abscess associated with infectious mononucleosis. *ORL* 1998 ;60(3):159–63.
367. Ahmad UA, Anari S. Infectious mononucleosis screening in quinsy patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 2010 ;267(1):113–5.
368. Marshall-Andon T, Heinz P. How to use... the Monospot and other heterophile antibody tests. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2017 ;102(4):188–93.
369. Stuempfig ND, Seroy J. Monospot Test. In: *StatPearls Internet.. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing ; 2021. Jan. 2020 Sep 18.*
370. Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clin Transl Immunol* 2015 ;4(2):e33–7.
371. Sprunt TP, Evans FA. Mononuclear leucocytosis in reaction to acute infections ('infectious mononucleosis'). *Johns Hopkins Hosp Bull* 1920 ;31:410–7.
372. Henle G, Henle W. Immunofluorescence in cells derived from Burkitt's lymphoma. *J Bacteriol* 1966 ;91(3):1248–56.
373. Hoagland RJ. Infectious mononucleosis. *Prim Care* 1975 ;2(2):295–307.
374. Lennon P, O'Neill JP, Fenton JE, O'Dwyer T. Challenging the use of the lymphocyte to white cell count ratio in the diagnosis of infectious mononucleosis by analysis of a large cohort of monospot test results. *Clin Otolaryngol* 2010 ;35(5):397–401.
375. Gacek RR, Lyon MJ. Fiber components of the recurrent laryngeal nerve in the cat. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976 ;85(4 Pt 1):460–71.
376. Rasmussen ER, Mey K. Vocal cord paralysis associated with Ramsay Hunt syndrome : looking back 50 years. *BMJ Case Rep* 2014 ;2014.

377. Kim YH, Chang MY, Jung HH, et al. Prognosis of Ramsay-Hunt syndrome presenting as cranial polyneuropathy. *Laryngoscope* 2010 ;120(11):2270–6.
378. Miyazaki Y, Tajima Y, Sudo K, et al. A case of Ramsay-Hunt syndrome initiated with hoarseness and dysphagia : consideration on spreading mechanisms of cranial neuropathy. *Rinsho Shinkeigaku* 2002 ;42(9):855–8.
379. Pahor AL. Herpes Zoster of the larynx-how common. *J Laryngol Otol* 1979 ;93(1):93–8.
380. Osaki Y, Matsubayashi K, Okumiya K, et al. Polyneuritis cranialis due to varicella-Zoster virus in the absence of rash. *Neurology* 1995 ;45(12):2293.
381. Payten RJ, Dawes JD. Herpes Zoster of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1972 ;86(10):1031–55.
382. Djupesland G, Degré M, Stien R, Skrede S. Acute peripheral facial palsy. Part of a cranial polyneuropathy. *Arch Otolaryngol* 1977 ;103(11):641–4.
383. Chitose SI, Umeno H, Hamakawa S, et al. Unilateral associated laryngeal paralysis due to varicella-Zoster virus : virus antibody testing and videofluoroscopic findings. *J Laryngol Otol* 2008 ;122(2):170–6.
384. Sun WL, Yan JL, Chen LL. Ramsay-Hunt syndrome with unilateral polyneuropathy involving cranial nerves V, VII, VIII, and XII in a diabetic patient. *Quintessence Int* 2011 ;42(10):873–7.
385. Fujiwara K, Furuta Y, Fukuda S. A case of associated laryngeal paralysis caused by Varicella Zoster Virus without eruption. *Case Rep Med* 2014 ;2014:916265.
386. Shim HJ, Jung H, Park DC, et al. Ramsay-Hunt syndrome with multicranial nerve involvement. *Acta Otolaryngol* 2011 ;131(2):210–5.
387. Hunt JR. the symptom-complex of the acute posterior poliomyelitis of the geniculate, auditory, glossopharyngeal and pneumogastric ganglia. *Arch Intern Med (Chic)* 1910 ;V(6):631–75.
388. Magnussen CR, Patanella HP. Herpes simplex virus and recurrent laryngeal nerve paralysis. Report of a case and review of the literature. *Arch Intern Med* 1979 ;139(12):1423–4.
389. Dupuch V, Saroul N, Aumeran C, et al. Bilateral vocal cord abductor paralysis associated with primary herpes simplex infection : a case report. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2012 ;129(5):272–4.
390. Pou A, Carrau RL. Bilateral abductor vocal cord paralysis in association with herpes simplex infection : a case report. *Am J Otolaryngol* 1995 ;16(3):216–9.
391. Bonnet F, Neau D, Viillard JF, et al. Clinical and laboratory findings of cytomegalovirus infection in 115 hospitalized non-immunocompromised adults. *Ann Med Interne (Paris)* 2001 ;152(4):227–35.
392. Ueha R, Nito T, Goto T, et al. Bilateral vocal cord immobility resulting from cytomegalovirus pharyngitis : a case report. *J Infect Chemother* 2018 ;24(2):142–6.
393. Marie JP, Kechian J, Mendel I, et al. Post-intubation vocal cord paralysis : the viral hypothesis. A case report. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001 ;258(6):285–6.
394. de La Blanchardiere A, Dore M, Salmon D, Sicard D. Left vocal cord paralysis in cytomegalovirus multifocal neuropathy in a patient with HIV infection. *Presse Med* 1996 ;25(3):106–7.
395. Small PM, McPhaul LW, Sooy CD, et al. Cytomegalovirus infection of the laryngeal nerve presenting as hoarseness in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1989 ;86(1):108–10.
396. Johns MM, Hogikyan ND. Simultaneous vocal fold and tongue paresis secondary to Epstein-Barr virus infection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000 ;126(12):1491–4.
397. Larsson L, Bentzon M, Kelly KB, et al. Palpable lymph nodes of the neck in Swedish schoolchildren. *Acta Paediatr* 1994 ;83(10):1091–4.
398. Weinstock MS, Patel NA, Smith LP. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Pediatr Rev* 2018 ;39(9):433–43.

399. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, et al. Clinical practice guideline : evaluation of the neck mass in adults. *Otolaryngol Neck Surg* 2017 ;157(2_suppl):S1–30.
400. Abdel-Aziz M, El-Hoshy H, Rashed M, et al. Epstein–Barr virus infection as a cause of cervical lymphadenopathy in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2011 ;75(4):564–7.
401. Deosthali A, Donches K, Del Vecchio M, Aronoff S. Etiologies of pediatric cervical lymphadenopathy : a systematic review of 2687 subjects. *Glob Pediatr Health* 2019 ;6. 2333794X1986544.
402. Fajgenbaum DC. Novel insights and therapeutic approaches in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood* 2018 ;132(22):2323–30.
403. Albrecht MA. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and management of mumps, 2015 <https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?18/40/19073>.
404. WHO, UNICEF. State of the World's vaccines and immunization. Geneva: World Health Organisation ; 1996. p. 169.
405. Santé publique France. Oreillons: la maladie. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/oreillons>.
406. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet* 2008 ;371(9616):932–44.
407. Rubin S, Eckhaus M, Rennick LJ, et al. Molecular biology, pathogenesis and pathology of mumps virus. *J Pathol* 2015 ;235(2):242–52.
408. Reinert P, Soubeyrand B, Gauchoux R. Évaluation de 35 années de vaccination rougeole-oreillons-rubéole en France. *Arch Pédiatr* 2003 ;10(11):948–54.
409. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine : a global review. *Bull World Health Organ* 1999 ;77(1):3–14.
410. Välimaa H, Waris M, Hukkanen V, et al. Salivary defense factors in herpes simplex virus infection. *J Dent Res* 2002 ;81(6):416–21.
411. Rolfes MA, Millman AJ, Talley P, et al. Influenza-associated parotitis during the 2014-2015 influenza season in the United States. *Clin Infect Dis* 2018 ;67(4):485–92.
412. Kang HJ, Kim SH, Chung JK, et al. Viral etiology of sporadic cases of parotitis among children in Korea during 2013-2014. *J Med Virol* 2018 ;90(1):61–6.
413. Vargas PA, Mauad T, Bohm GM, et al. Parotid gland involvement in advanced AIDS. *Oral Dis* 2003 ;9:55–61.
414. Del Bono V, Pretolesi F, Pontali E, et al. Possible malignant transformation of benign lymphoepithelial parotid lesions in human immunodeficiency virus-infected patients : Report of three cases. *Clin Infect Dis* 2000 ;30:947–9.
415. Fortuno-Mar A, Mayayo E, Castillo A, Guiral H. A lymphoepithelial cyst of the parotid gland in an advanced stage of HIV infection. A rare association. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 1999 ;26:469–75.
416. Miah MS, Majumdar S, White S, et al. Human papillomavirus and salivary gland neoplasia : a p16INK4 immunohistochemical and in situ hybridisation study. *J Laryngol Otol* 2015 ;129(10):1000–3.
417. Lin FC, Chen PL, Tsao TY, et al. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus in salivary gland diseases. *J Int Med Res* 2014 ;42(5):1093–101.
418. Chen AA, Gheit T, Stellin M, et al. Oncogenic DNA viruses found in salivary gland tumors. *Oral Oncol* 2017 ;75:106–10.
419. Bishop JA, Rooper LM, Chiosea SI, Westra WH. Clear cell carcinoma of salivary glands is frequently p16 positive : a pitfall in the interpretation of oropharyngeal biopsies. *Am J Surg Pathol* 2018 ;42(3):367–71.
420. Muenscher A, Feucht HH, Kutta H, et al. Integration of human papilloma virus type 26 in laryngeal cancer of a child. *Auris Nasus Larynx* 2009 ;36(2):232–4.
421. Marsico M, Mehta V, Chastek B, et al. Estimating the incidence and prevalence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in publicly and privately insured claims databases in the United States. *Sex Transm Dis* 2014 ;41(5):300–5.

422. Novakovic D, Cheng ATL, Baguley K, et al. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis : 10-year audit and Australian prevalence estimates. *Laryngoscope* 2016 ;126(12):2827–32.
423. Buchinsky FJ, Valentino WL, Ruzskay N, et al. Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PloS One* 2019 ;14(6):1–19.
424. Leung R, Hawkes M, Campisi P. Severity of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis is not associated with socioeconomic status in a setting of universal health care. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007 ;71(6):965–72.
425. Reyes LM, Aguilar JL, Villamor P, et al. Clinical and sociodemographic characteristics associated with disease severity in juvenile recurrent respiratory papillomatosis : a study of 104 patients in a tertiary care pediatric hospital. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2018 ;108:63–6.
426. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis* 2017 ;217(2):208–12.
427. Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes : a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* 2009 ;9:1–12.
428. Zouridis A, Kalampokas T, Panoulis K, et al. Intrauterine HPV transmission : a systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2018 ;298(1):35–44.
429. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. Human papillomavirus prevalence and types in newborns and parents : concordance and modes of transmission. *Sex Transm Dis* 2004 ;31(1):57–62.
430. Dassi L, Annunziata C, Botti C, et al. Detection of human papillomaviruses in the nasopharynx of breastfed infants : New findings and meta-analysis. *Viruses* 2020 ;12(10):1–10.
431. Omland T, Akre H, Lie KA, et al. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. *PloS One* 2014 ;9(11):1–13.
432. Lépine C, Voron T, Berrebi D, et al. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis aggressiveness : in situ study of the level of transcription of hpv e6 and e7. *Cancers (Basel)* 2020 ;12(10):1–12.
433. Boudjemaa S, Leboulanger N, Dainese L, et al. Metastatic squamous-cell carcinoma of the lung arising in a 12-year-old boy with juvenile recurrent respiratory papillomatosis of neonatal onset. *Turk Patoloji Derg* 2014 ;30(2):133–6.
434. Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, et al. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1998 ;108(6):935–7.
435. Derkay CS, Bluher AE. Update on recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2019 ;52(4):669–79.
436. Scatolini ML, Labeledz G, Cocciaglia A, et al. Laryngeal sequelae secondary to surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020 ;130:109815.
437. Kumar N, Preciado D. Airway papillomatosis : new treatments for an old challenge. *Front Pediatr* 2019 ;7:1–6.
438. Lawlor C, Balakrishnan K, Bottero S, et al. International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) : Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020 ;128:109697.
439. Zur KB, Fox E. Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryngotracheal papillomatosis in a child. *Laryngoscope* 2017 ;127(7):1538–42.
440. Ryan MA, Leu GR, Upchurch PA, et al. Systemic Bevacizumab (Avastin) for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Laryngoscope* 2021 ;131(5):1138–46.
441. Gates C, Tomboc P, Allison A, Carr M. Bevacizumab as adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis in an infant. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020 ;129:109762.

442. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens -Part B : biological agents. *Lancet Oncol* 2009 ;10(4):321-2.
443. Donà MG, Pichi B, Rollo F, et al. Mucosal and cutaneous human papillomaviruses in head and neck squamous cell papillomas. *Head Neck* 2017 ;39(2):254-9.
444. Snietura M, Lamch R, Kopec A, et al. Oral and oropharyngeal papillomas are not associated with high-risk human papillomavirus infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017 ;274(9):3477-83.
445. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011 ;29(32):4294-301.
446. Garnaes E, Kiss K, Andersen L, et al. A high and increasing HPV prevalence in tonsillar cancers in Eastern Denmark, 2000-2010 : the largest registry-based study to date. *Int J Cancer* 2015 ;136(9):2196-203.
447. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018 : GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019 ;144(8):1941-53.
448. Mirghani H, Bellera C, Delays J, et al. Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France. *Cancer Epidemiol* 2019 ;61:89-94.
449. Lacau St Guily J, Rousseau A, Baujat B, et al, Papillophar Group. Oropharyngeal cancer prognosis by tumour HPV status in France : the multicentric papillophar study. *Oral Oncol* 2017 ;67:29-36.
450. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012 ;307(7):693-703.
451. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007 ;356(19):1944-56.
452. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010 ;363(1):24-35.
453. Westra WH, Lewis Jr JS. Update from the 4th edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours : Oropharynx. *Head Neck Pathol* 2017 ;11(1):41-7.
454. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium ; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953 ;6(5):963-8.
455. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer : from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002 ;2(5):342-50.
456. Leemans CR, P.J.F. Snijders, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2018 ;18(5):269-82. Erratum in : *Nat Rev Cancer* 2018 ; 18(10) : 662.
457. Fakhry C, Lacchetti C, Rooper LM, et al. Human papillomavirus testing in head and neck carcinomas : ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of the College of American Pathologists Guideline. *J Clin Oncol* 2018 ;36(31):3152-61.
458. Mirghani H, Amen F, Moreau F, et al. Human papilloma virus testing in oropharyngeal squamous cell carcinoma : what the clinician should know. *Oral Oncol* 2014 ;50(1):1-9.
459. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S) : a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016 ;17(4):440-51.
460. Mirghani H, Blanchard P. Treatment de-escalation for HPV-driven oropharyngeal cancer : Where do we stand. *Clin Transl Radiat Oncol* 2017 ;8:4-11.
461. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016) : a randomised, multicentre, non inferiority trial. *Lancet* 2019 ;393(10166):40-50.
462. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al, De-ESCALaTE HPV Trial Group. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV) : an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019 ;393(10166):51-60.

463. Chaturvedi AK, Graubard BI, Broutian T, et al. Effect of prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination on oral HPV infections among young adults in the United States. *J Clin Oncol* 2018 ;36(3):262–7.
464. Pinto LA, Kemp TJ, Torres BN, et al. Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) vaccine induces HPV-specific antibodies in the oral cavity : results from the mid-adult male vaccine trial. *J Infect Dis* 2016 ;214(8):1276–83.
465. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis* 2018 ;217(2):208–12.466]https://www.has-sante.fr/jcms/p_3116022/fr/recommandation-sur-l-elargissement-de-la-vaccination-contre-les-papillomavirus-aux-garcons.
466. Fakhry C, Rosenthal BT, Clark DP, Gillison ML. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology : evaluation of an oropharyngeal “pap-test equivalent” in high-risk populations. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011 ;4(9):1378–84.
467. Bonfils P, Chays A, Tran Ba Huy P. Rhume de l'adulte : coryza, rhinite aiguë, rhinopharyngite aiguë, rhinosinusite aiguë, sinusite aiguë. *EMC - Oto-rhino-laryngologie* 2020 ;1–11 [Article 20-340-A-10].
468. Heikkinen T, Jarvinen A. The common cold. *Lancet* 2003 ;361(9351):51–9.
469. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des rhinites allergiques par l'ORL (hors rhinites professionnelles). Recommandation pour la pratique clinique. SFORL 2020.
470. Jaume F, Quinto L, Alobid I, et al. Overuse of diagnostic tools and medications in acute rhinosinusitis in Spain : a population-based study (the PROSINUS study). *BMJ Open* 2018 ;8(1), e018788.
471. Lemiengre MB, van Driel ML, Merenstein D, et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ;9, CD006089.
472. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, et al. International consensus statement on rhinology and allergy : rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2021 ;11(3):213–739.
473. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology* 2020 ;58(Suppl S29):1–464.
474. Bonfils P, Bricaire F, Chays A, et al. Les prescriptions médicamenteuses dans le rhume de l'adulte d'origine virale. Rapport de l'Académie nationale de médecine 2019.
475. Saroul N, Casanova F, Montrieux L, et al. Rhinosinusite aiguë. *EMC - Oto-rhino-laryngologie* 2020 ;1–13 [Article 20-335-A-10..
476. Hoffmans R, Wagemakers A, van Drunen C, et al. Acute and chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis in relation to comorbidity, ethnicity and environment. *PloS One* 2018 ;13(2), e0192330.
477. Turner RB. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997 ;78(6):531–9 ; quiz 9–40.
478. Bachert C, Hormann K, Mosges R, et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003 ;58(3):176–91.
479. Revai K, Dobbs LA, Nair S, et al. Incidence of acute otitis media and sinusitis complicating upper respiratory tract infection : the effect of age. *Pediatrics* 2007 ;119(6):e1408–12.
480. Bhattacharyya N, Grebner J, Martinson NG. Recurrent acute rhinosinusitis : epidemiology and health care cost burden. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012 ;146(2):307–12.
481. Jaume F, Valls-Mateus M, Mullol J. Common cold and acute rhinosinusitis : up-to-date management in 2020. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020 ;20(7):28.
482. Alkire BC, Bhattacharyya N. An assessment of sinonasal anatomic variants potentially associated with recurrent acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2010 ;120(3):631–4.
483. Lin SW, Wang SK, Lu MC, et al. Acute rhinosinusitis among pediatric patients with allergic rhinitis : A nationwide, population-based cohort study. *PloS One* 2019 ;14(2), e0211547.
484. Leo G, Incorvaia C, Cazzavillan A, et al. Could seasonal allergy be a risk factor for acute rhinosinusitis in children. *J Laryngol Otol* 2018 ;132(2):150–3.

485. Flook EP, Kumar BN. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology* 2011 ;49(1):11–6.
486. Aring AM, Chan MM. Current concepts in adult acute rhinosinusitis. *Am Fam Physician* 2016 ;94(2):97–105.
487. Stjarne P, Odeback P, Stallberg B, et al. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis : real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Respir J* 2012 ;21(2):174–
488. 9. quiz 10p following 9.
489. Yan Y, Tan KS, Li C, et al. Human nasal epithelial cells derived from multiple subjects exhibit differential responses to H3N2 influenza virus infection in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 2016 ;138(1):276–81. e15.
490. Basnet S, Palmenberg AC, Gern JE. Rhinoviruses and their receptors. *Chest* 2019 ;155(5):1018–25.
491. Rollinger JM, Schmidtke M. The human rhinovirus : human-pathological impact, mechanisms of antirhinoviral agents, and strategies for their discovery. *Med Res Rev* 2011 ;31(1):42–92.
492. Megremis S, Niespodziana K, Cabauatan C, et al. Rhinovirus species-specific antibodies differentially reflect clinical outcomes in health and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ;198(12):1490–9.
493. Greenberg SB. Update on human rhinovirus and coronavirus infections. *Semin Respir Crit Care Med* 2016 ;37(4):555–71.
494. Zou L, Ruan F, Huang M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020 ;382(12):1177–9.
495. Just J, Puth MT, Regenold F, et al. Risk factors for a positive SARS- CoV-2 PCR in patients with common cold symptoms in a primary care setting a retrospective analysis based on a joint documentation standard. *BMC Fam Pract* 2020 ;21(1):251.
496. Chow AW, Benninger MS, Brook I, et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis* 2012 ;54(8):e72–e112.
497. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, et al. Clinical practice guideline (update) : adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015 ;152(2 Suppl):S1–S39.
498. Scadding G, Hellings P, Alobid I, et al. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy* 2011 ;1(1):2.
499. Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, et al. Adult chronic rhinosinusitis : definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003 ;129(3 Suppl):S1–32.
500. Poachanukoon O, Nanthapaisal S, Chaumrattanakul U. Pediatric acute and chronic rhinosinusitis : comparison of clinical characteristics and outcome of treatment. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012 ;30(2):146–51.
501. Ebell MH, McKay B, Dale A, et al. Accuracy of signs and symptoms for the diagnosis of acute rhinosinusitis and acute bacterial rhinosinusitis. *Ann Fam Med* 2019 ;17(2):164–72.
502. Autio TJ, Koskenkorva T, Leino TK, et al. Longitudinal analysis of inflammatory biomarkers during acute rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2017 ;127(2):E55–61.
503. Leung R, Almassian S, Kern R, et al. Patient level decision making in recurrent acute rhinosinusitis : a cost-benefit threshold for surgery. *Laryngoscope* 2013 ;123(1):11–6.
504. Gwaltney Jr JM, Phillips CD, Miller RD, et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994 ;330(1):25–30.
505. Benninger MS, Payne SC, Ferguson BJ, et al. Endoscopically directed middle meatal cultures versus maxillary sinus taps in acute bacterial maxillary rhinosinusitis : a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006 ;134(1):3–9.
506. Hansen FS, Hoffmans R, Georgalas C, et al. Complications of acute rhinosinusitis in The Netherlands. *Fam Pract* 2012 ;29(2):147–53.

507. Haute Autorité de Santé. Fiche Mémo Sinusite de l'adulte novembre 2016. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_sinusite_adulte-171116.pdf.
508. Pouwels KB, Dolk FCK, Smith DRM, et al. Actual versus 'ideal' antibiotic prescribing for common conditions in English primary care. *J Antimicrob Chemother* 2018 ;73(suppl_2):19–26.
509. Haute Autorité de Santé. Recommandations de bonne pratique. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. Novembre, 2011.
510. Venekamp RP, Bonten MJ, Rovers MM, et al. Systemic corticosteroid monotherapy for clinically diagnosed acute rhinosinusitis : a randomized controlled trial. *CMAJ* 2012 ;184(14):E751–7.
511. Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, et al. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015 ;132(1):31–4.
512. Li S, Yue J, Dong BR, et al. Acetaminophen (paracetamol) for the common cold in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ;1(7), CD008800.
513. Kim SY, Chang YJ, Cho HM, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ;8(3), CD006362.
514. De Sutter AI, Saraswat A, van Driel ML. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;29(11), CD009345.
515. Deckx L, De Sutter AI, Guo L, et al. Nasal decongestants in monotherapy for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ;10, CD009612.
516. De Sutter AI, van Driel ML, Kumar AA, et al. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ;15(2), CD004976.
517. AlBalawi ZH, Othman SS, Alfaleh K. Intranasal ipratropium bromide for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ;19(6), CD008231.
518. King D, Mitchell B, Williams CP, et al. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;20(4), CD006821.
519. Hayward G, Thompson MJ, Perera R, et al. Corticosteroids for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;13(10), CD008116.
520. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ;18(6), CD001364.
521. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ;31(1), CD000980.
522. Lee HK, Hwang IH, Kim SY, et al. The effect of exercise on prevention of the common cold : a meta-analysis of randomized controlled trial studies. *Korean J Fam Med* 2014 ;35(3):119–26.
523. WHO Classification of Head and Neck Tumours WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 9 Edited by El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. 2017.
524. Lawson W, Patel ZM. The evolution of management for inverted papilloma : an analysis of 200 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 ;140:330–5.
525. Baujat B, Thariat J, Baglin AC, et al. Rare tumors of the head and neck ; on behalf of the REFCOR, the French Network of rare head and neck tumors. *Bull Cancer (Paris)* 2014 ;101:411–23.
526. Outzen KE, Grøntvold A, Jørgensen K, et al. Inverted papilloma : incidence and late results of surgical treatment. *Rhinology* 1996 ;34:114–8.
527. Lisan Q, Laccourreye O, Bonfils P. Sinonasal inverted papilloma : From diagnosis to treatment. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2016 ;133:337–41.
528. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010 ;22:1–143.

529. Wang M-J, Noel JE. Etiology of sinonasal inverted papilloma : a narrative review. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2017 ;3:54–8.
530. Mak W, Webb D, Al-Salihi S, et al. Sinonasal inverted papilloma recurrence rates and evaluation of current staging systems. *Rhinology* 2018 ;56:407–14.
531. d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, et al. Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma : a case-control study. *Occup Environ Med* 2013 ;70:703–8.
532. Chang F, Wang L, Syrjänen S, Syrjänen K. Human papillomavirus infections in the respiratory tract. *Am J Otolaryngol* 1992 ;13:210–25.
533. Schindele A, Holm A, Nylander K, et al. Low Epstein-Barr virus count in sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2020 ;140:413–7.
534. Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM. Evidence suggesting human papillomavirus (HPV) etiology for the squamous cell papilloma of the paranasal sinus. *Arch Geschwulstforsch* 1983 ;53:77–82.
535. Syrjänen S, Happonen RP, Virolainen E, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) structural antigens and DNA types in inverted papillomas and squamous cell carcinomas of the nasal cavities and paranasal sinuses. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1987 ;104:334–41.
536. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas : systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2013 ;123:181–92.
537. Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas : an analytic overview of the evidence. *Head Neck Pathol* 2008 ;2:49–59.
538. Syrjänen KJ. HPV infections in benign and malignant sinonasal lesions. *J Clin Pathol* 2003 ;56:174–81.
539. Altavilla G, Staffieri A, Busatto G, et al. Expression of p53, p16INK4A, pRb, p21WAF1/CIP1, p27KIP1, cyclin D1, Ki-67 and HPV DNA in sinonasal endophytic Schneiderian (inverted) papilloma. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 2009 ;129:1242–9.
540. Sauter A, Matharu R, Hörmann K, Naim R. Current advances in the basic research and clinical management of sinonasal inverted papilloma (review). *Oncol Rep* 2007 ;17:495–504.
541. Venuti A, Paolini F, Nasir L, et al. Papillomavirus E5 : the smallest oncoprotein with many functions. *Mol Cancer* 2011 ;10:140.
542. McKay SP, Grégoire L, Lonardo F, et al. Human papillomavirus (HPV) transcripts in malignant inverted papilloma are from integrated HPV DNA. *Laryngoscope* 2005 ;115:1428–31.
543. Guichard C, Gilain L, Abd-Al Samad I, et al. Epithelial cell proliferation, apoptosis, and apoptosis inhibition in inverted papillomas. *Laryngoscope* 1998 ;108:716–20.
544. Katori H, Nozawat A, Tsukuda M. Relationship between p21 and p53 expression, human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal-inverted papilloma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006 ;18:300–5.
545. Sham CL, To KF, Chan PKS, et al. Prevalence of human papillomavirus, Epstein-Barr virus, p21, and p53 expression in sinonasal inverted papilloma, nasal polyp, and hypertrophied turbinate in Hong Kong patients. *Head Neck* 2012 ;34:520–33.
546. Buchwald C, Lindeberg H, Pedersen BL, Franzmann MB. Human papilloma virus and p53 expression in carcinomas associated with sinonasal papillomas : a Danish Epidemiological study 1980-1998. *Laryngoscope* 2001 ;111:1104–10.
547. Jenko K, Kocjan B, Zidar N, et al. In inverted papillomas HPV more likely represents incidental colonization than an etiological factor. *Virchows Arch Int J Pathol* 2011 ;459:529–38.
548. Udager AM, McHugh JB, Goudsmit CM, et al. Human papillomavirus (HPV) and somatic EGFR mutations are essential, mutually exclusive oncogenic mechanisms for inverted sinonasal papillomas and associated sinonasal squamous cell carcinomas. *Ann Oncol* 2018 ;29:466–71.
549. Glâtre R, De Kermadec H, Alsamad IA, et al. Exophytic sinonasal papillomas and nasal florid papillomatosis : A retrospective study. *Head Neck* 2018 ;40:740–6.

550. Vorasubin N, Vira D, Suh JD, et al. Schneiderian papillomas : comparative review of exophytic, oncocytic, and inverted types. *Am J Rhinol Allergy* 2013 ;27:287–92.
551. Perez-Ordoñez B. Hamartomas, papillomas and adenocarcinomas of the sinonasal tract and nasopharynx. *J Clin Pathol* 2009 ;62:1085–95.
552. Judd R, Zaki SR, Coffield LM, Evatt BL. Sinonasal papillomas and human papillomavirus : human papillomavirus 11 detected in fungiform Schneiderian papillomas by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 1991 ;22:550–6.
553. Kashima HK, Kessis T, Hruban RH, et al. Human papillomavirus in sinonasal papillomas and squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 1992 ;102:973–6.
554. Buchwald C, Franzmann MB, Jacobsen GK, Lindeberg H. Human papillomavirus (HPV) in sinonasal papillomas : a study of 78 cases using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Laryngoscope* 1995 ;105:66–71.
555. Ogura H, Fukushima K, Watanabe S. A high prevalence of human papillomavirus DNA in recurrent nasal papillomas. *J Med Microbiol* 1996 ;45:162–6.
556. Terada T. Malignant transformation of exophytic Schneiderian papilloma of the nasal cavity. *Pathol Int* 2012 ;62:199–203.
557. Buchwald C, Franzmann MB, Jacobsen GK, et al. Carcinomas occurring in papillomas of the nasal septum associated with human papilloma virus (HPV). *Rhinology* 1997 ;35:74–8.
558. Deems DA, Doty RL, Settle RG, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991 ;117(5):519–28.
559. Suzuki M, Saito K, Min WP, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007 ;117(2):272–7.
560. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19) : a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020 ;277(8):2251–61.
561. Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients : a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020 ;163(1):3–11.
562. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl* 2017 ;54(26):1–30. Review.
563. Salmon Ceron D, Bartier S, Hautefort C, et al. APHP COVID-19 research collaboration. Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter Coranosmia cohort study. *J Infect* 2020 ;81(4):614–20.
564. Pierron D, Pereda-Loth V, Mantel M, et al. Smell and taste changes are early indicators of the COVID-19 pandemic and political decision effectiveness. *Nat Commun* 2020 ;11(1):5152.
565. Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium : identification of cell types and trends with age. *ACS Chem Neurosci* 2020 ;11(11):1555–62.
566. Bryche B, St Albin A, Murri S, et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters. *Brain Behav Immun* 2020 ;89:579–86.
567. De Melo G, Lazarini F, Levallois S, et al. COVID-19-associated olfactory dysfunction reveals SARS-CoV-2 neuroinvasion and persistence in the olfactory system. *bioRxiv* 2020 11.18.388819 ; doi : <https://doi.org/10.1101/2020.11.18.388819>.
568. Eliezer M, Hamel AL, Houdart E, et al. Loss of smell in COVID-19 patients : MRI data reveals a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology* 2020 ;95(23):e3145–52.
569. Slama D, Hautefort C, Bequignon E, et al. Recuperation of the sense of smell after COVID related anosmia. *ECCVID* 2020. DOI : <https://doi.org/10.20870/IVES-TR.2020.3986>.
570. Aragão MFV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, et al. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020 ;41(9):1703–6.

571. Bulfamante G, Chiumello D, Canevini MP, et al. First ultrastructural autoptical findings of SARS-Cov-2 in olfactory pathways and brainstem. *Min Anestesiol* 2020 ;86(6):678-9.
572. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, et al. COVID-19 anosmia reporting tool : initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020. [https:// doi.org/10.1177/0194599820922992](https://doi.org/10.1177/0194599820922992). Apr 28.
573. Villalba NL, Maouche Y, Ortiz MB, et al. Anosmia and dysgeusia in the absence of other respiratory diseases : should COVID-19 infection be considered. *Eur J Case Rep Internal Med* 2020 ;7(4), 001641.
574. Gelardi M, Notargiacomo M, Trecca EMC, et al. COVID-19 and nasal cytobrush cytology. *Acta Cytol* 2020 ;64(4):397-8.
575. Vaira L, Hopkins C, Petrocelli M, et al. Smell and taste recovery in COVID-19 patients : A 60 day objective and prospective study. *J Laryngol Otol* 2020 ;134(8):703-9.
576. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, et al. European position paper on diagnostic tools in rhinology. *Rhinology* 2019 ;57(Suppl S28):1-41.
577. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test : a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984 ;94(2 Pt 1):176-8.
578. Hummel T, Kobal G, Gudziol H, Mackay-Sim A. Normative data for the "Sniffin' Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds : an upgrade based on a group of more than 3,000 subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007 ;264(3):237-43.
579. Jouslain P, Bessy M, Faure F, et al. Application of the European Test of Olfactory Capabilities in patients with olfactory impairment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016 ;273(2):381-90.
580. Yoshino A, Goektas G, Mahmut MK, et al. A new method for assessment of retronasal olfactory function. *Laryngoscope* 2021 ;131(2):E324-30.
581. Schwartz JS, Tajudeen BA, Kennedy DW. Diseases of the nasal cavity. *Handb Clin Neurol* 2019 ;164:285-302.
582. Hopkins C, Surda P, Whithead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic : an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2020 ;49(1):26.
583. Hura N, Xie DX, Choby GW, et al. Treatment of post-viral olfactory dysfunction : an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020 ;10(9):1065-86.
584. Daval M, Corré A, Palpacuer C, Housset J, et al. Efficacy of local budesonide therapy in the management of persistent hyposmia in COVID-19 patients without signs of severity : a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2020 ;21(1):666.
585. Seiden AM, Duncan HJ. The diagnosis of a conductive olfactory loss. *Laryngoscope* 2001 ;111(1):9-14.
586. Cain WS, Gent JF, Goodspeed RB, Leonard G. Evaluation of olfactory dysfunction in the Connecticut Chemosensory Clinical Research Center. *Laryngoscope* 1988 ;98(1):83-8.
587. Deems DA, et al. Smell and taste disorders, a study of 750 patients from the University of Pennsylvania Smell and Taste Center. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991 ;117:519.
588. Suzuki M, Saito K, Min W, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2007 ;117(2):272-7.
589. Lee DY, Lee WH, Wee JH, Kim JW. Prognosis of postviral olfactory loss : follow-up study for longer than one year. *Am J Rhinol Allergy* 2014 ;28(5):419-22.
590. Rombaux P, Martinage S, Huart C, Collet S. Post-infectious olfactory loss : a cohort study and update. *B-ENT* 2009 ;5(Suppl 13):89-95.
591. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, et al. The association between olfaction and depression : a systematic review. *Chem Senses* 2016 ;41(6):479-86.
592. Seo BS, Lee HJ, Mo JH, et al. Treatment of postviral olfactory loss with glucocorticoids, Ginkgo biloba, and mometasone nasal spray. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 ;135(10):1000-4.

593. Kim DH, Kim SW, Hwang SH, et al. Prognosis of olfactory dysfunction according to etiology and timing of treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017 ;156(2):371-7.
594. Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, et al. Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. *Rhinology* 2012 ;50(3):284-9.
595. Heilmann S, Huettenbrink KB, Hummel T. Local and systemic administration of corticosteroids in the treatment of olfactory loss. *Am J Rhinol* 2004 ;18(1):29-33.
596. Ikeda K, Sakurada T, Suzuki Y, Takasaka T. Efficacy of systemic corticosteroid treatment for anosmia with nasal and paranasal sinus disease. *Rhinology* 1995 ;33(3):162-5.
597. Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjärne P. Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta Otolaryngol* 2003 ;123(7):862-8.
598. Stenner M, Vent J, Hüttenbrink KB, et al. Topical therapy in anosmia : relevance of steroid-responsiveness. *Laryngoscope* 2008 ;118(9):1681-6.
599. Chao YT, Lin DL, Shu CH. Twice-daily application of topical corticosteroids with a squirt system for patients with steroid-responsive olfactory impairment. *Acta Otolaryngol* 2016 ;136(12):1273-7.
600. Fleiner F, Goktas O. Topical beclomethasone in the therapy of smelling disorders-a new application technique. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 ;63(1):5-9.
601. Aiba T, Sugiura M, Mori J, et al. Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998 ;538:202-4.
602. Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002 ;112(11):2076-80.
603. Henkin RI, Velicu I, Schmidt L. An open-label controlled trial of theophylline for treatment of patients with hyposmia. *Am J Med Sci* 2009 ;337(6):396-406.
604. Reden J, Lill K, Zahnert T, et al. Olfactory function in patients with postinfectious and posttraumatic smell disorders before and after treatment with vitamin A : a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Laryngoscope* 2012 ;122(9):1906-9.
605. Dai Q, Pang Z, Yu H. Recovery of olfactory function in postviral olfactory dysfunction patients after acupuncture treatment. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016 ;2016:4986034.
606. Vent J, Wang DW, Damm M. Effects of traditional Chinese acupuncture in post-viral olfactory dysfunction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010 ;142(4):505-9.
607. Doty RL, Berman AH, Izhar M, et al. Influenza vaccinations and chemosensory function. *Am J Rhinol Allergy* 2014 ;28(1):50-3.
608. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, et al. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2013 ;123(12):E85-90.
609. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology* 2016 ;54(2):170-5.
610. Altundag A, Cayonu M, Kayabasoglu G, et al. Modified olfactory training in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2015 ;125(8):1763-6.
611. Hummel T, Rissom K, Reden J, et al. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009 ;119(3):496-9.
612. Nguyen TP, Patel ZM. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018 ;8(9):977-81.
613. Fleiner F, Lau L, Göktas Ö. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear Nose Throat J* 2012 ;91(5):198-203. 215.
614. Hura N, Xie DX, Choby GW, et al. Treatment of post-viral olfactory dysfunction : an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020 ;10(9):1065-86.
615. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training : a meta-analysis. *Rhinology* 2017 ;55(1):17-26.