

LARYNGITE CHRONIQUE : APPROCHE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE

CHRONIC LARYNGITIS : DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC APPROACH

I. Hariga, W. Abid, F. Azaza, F. BH Younes, I. Ben. Alaya, S. Zribi, O. Ben Gamra, Ch. Mbarek

Service ORL et Chirurgie Cervico-faciale

Hopital Habib Thameur, Tunis.Tunisie

Faculté De Médecine De Tunis - Université De Tunis El Manar

RESUME

Les laryngites chroniques correspondent à une inflammation de la muqueuse laryngée d'une durée supérieure à quinze jours. Leur fréquence est difficile à apprécier. Le risque de transformation maligne a impliqué un intérêt particulier à cette pathologie avec une prise en charge rigoureuse en détectant les facteurs de risque et assurant une surveillance régulière à long terme des lésions précancéreuses. Leur prise en charge, doit identifier précisément ces lésions à l'aide d'une vidéoscopie laryngée et/ou d'une vidéostroboscopie. L'appréciation endoscopique des lésions laryngées, en recourant selon les possibilités à l'autofluorescence, est un impératif qui permet, outre de classer la pathologie, de proposer dans le même temps un traitement adapté. À cet effet, l'avènement des techniques lasers a constitué une avancée thérapeutique dans la prise en charge de ces lésions. Le but de notre travail est rappeler l'éthiopathogénie, exposer les moyens de diagnostic, de traitement des laryngites chroniques et d'établir un protocole de surveillance adéquat en se référant à la littérature.

Mots clefs : laryngite chronique, vidéostroboscopie, endoscopie avec auto fluorescence, laser , surveillance régulière

ABSTRACT

Chronic laryngitis is a persistent disorder that produces lingering hoarseness for at least two weeks. It's a multifactorial disease. This long-term voice change needs medical attention because it might be the first sign of malignant tumor. The diagnosis of chronic laryngitis has improved in recent years by the progress in visualization with stroboscovideolaryngoscopy, direct auto fluorescence and photodynamic endoscopy of the larynx. Those techniques seem to be a promising diagnostic tool for the early detection of laryngeal cancer and its precursor lesions. Fortunately, laser techniques has promised the therapeutic approach. The aim of this work is to review the various ethiopathogenic aspects, to expose diagnosis and therapeutic approach of chronic laryngitis.

Key words: chronic laryngitis, stroboscovideolaryngoscopy, auto fluorescence larynx endoscopy, laser , prognosis

INTRODUCTION

Les laryngites chroniques correspondent à des inflammations traînantes, de la muqueuse laryngée qui durent plus que 2 semaines (1). Ces lésions s'associent à des remaniements architecturaux et cytologiques avec un potentiel de dégénérescence maligne (2,3). L'anamnèse doit rechercher les facteurs de risque favorisants. La laryngoscopie directe est indispensable au diagnostic et à la classification de la pathologie en vue d'une thérapeutique appropriée. La vidéo stroboscopie, l'auto fluorescence et /ou la fluorescence induite ont révolutionné les moyens de diagnostic de ces altérations de la muqueuse laryngée. La prise en charge thérapeutique a connu de grands progrès depuis l'avènement des techniques Laser. La surveillance régulière à long terme de ces lésions précancéreuses est fondamentale (2).

EPIDEMIOLOGIE

* Epidémiologie descriptive :

La fréquence des laryngites chroniques est difficile à apprécier. Ces lésions peuvent survenir à tout âge, mais préférentiellement entre 45 et 65 ans (1,3).

Plusieurs statistiques ont retrouvé une prédominance masculine de l'ordre de 85 à 90 % (2,3)

* Epidémiologie causale :

- *Le tabac* : premier agent irritatif, est retrouvé avec une prévalence de 90%(4,5).

Le risque de développer une dysplasie cordale est 7 fois plus important chez un fumeur que chez un non fumeur(6,7).

- *L'intoxication alcoolique* : semble agir par irritation locale,

par dégradation des moyens de défense de l'organisme et comme solvant des carcinogènes du tabac (8).

- *Apport alimentaire* : des études ont montré des taux tissulaires et sériques bas en vitamine A, B ou D, de sélénium, de zinc et de flavonoïdes(8). Cette constatation a supporté la recherche de chimio prévention par les rétinoïdes chez les patients porteurs de laryngites chroniques.(8)

- *Facteurs professionnels* : il y a une liaison statiquement significative entre l'exposition à des irritants (vapeurs d'amiante, de nickel, de chrome...) et le risque de développement d'une kératose laryngée. (9)

- *Le virus papilloma humain (HPV)* : SMITH a démontré que ce virus était associée à un risque croissant de leucoplasie laryngée par rapport à une population témoin avec un risque relatif égal à 6(10).

- *Le reflux pharyngo-laryngé* : est responsable des lésions d'hyperplasie ou de pachydermie blanche qui prédominent au niveau de la partie postérieure du larynx (11).

- *Le malmenage vocal* : est responsable d'œdème chronique laryngé et à la longue de remaniements dysplasiques(1).

- *Facteur hormonal* : des études faites ont montré un taux significativement plus élevé de testostérone et plus bas de dihydrotestostérone dans le groupe des laryngites chroniques.

Ces constatations ont permis de conclure que la substitution en testostérone et le blocage de la 5 alpha réductase pourra offrir des opportunités thérapeutiques spécialement chez les patients ayant des lésions laryngées précancéreuses(12).



DIAGNOSTIC POSITIF

* Anamnèse :

Elle précise l'âge, la profession, les antécédents personnels et familiaux, les facteurs de risque : malmenage vocal, reflux gastro-œsophagien et surtout l'intoxication tabagique et alcoolique qu'il faut quantifier. Une analyse vocale peut se faire durant ce temps avec évaluation du degré de la dysphonie et recherche de signes associés. La date d'apparition de la dysphonie ainsi que le délai avant la première consultation (S1-C1) précise le caractère chronique de ce symptôme.

* Signes fonctionnels :

Une dysphonie qui dure plus que 15 jours est le maître symptôme (4, 1, 3,13). Souvent isolée, elle est parfois associée à un hémage, une sensation de corps étranger, une sécheresse pharyngée. La dyspnée est plus rare (1,4). La dysphagie peut s'associer aussi à la dysphonie (3)

* L'examen clinique :

- Laryngoscopie au miroir :

La laryngoscopie au miroir est une méthode simple. Elle donne une image du larynx sans modifier ses dimensions et un premier aperçu de l'inflammation laryngée. Elle restitue le relief et la couleur naturelle et permet d'apprécier l'aspect ainsi que la mobilité des cordes vocales. Le larynx doit être observé en phase respiratoire et phonatoire au cours de l'émission d'un son «é». Il est nécessaire que l'examineur donne le ton, l'intensité et la durée voulus en produisant le même son plusieurs fois au cours de l'examen. Les miroirs de 16mm (numéro 3), 18mm (numéro 4) ou 20mm (numéro 5) sont les plus souvent utilisés. L'examen au miroir peut être rendu difficile ou incomplet pour plusieurs raisons anatomiques (ouverture buccale insuffisante, langue difficile à extérioriser et une épiglotte plongeante ou en fer à cheval masquant le larynx) ou des raisons particulières au sujet (âge inférieur à 8 ans, sujet alité, sujet inconscient, réflexe nauséux important)

- Nasofibroscopie:

Les nasofibrosopes les plus employés ont un diamètre de 3,2 mm à 4,2 mm. Le fibroscope est positionné en haut du pharynx derrière le voile de façon à pouvoir observer le larynx dans les conditions les plus physiologiques possibles lors de la respiration, de la voix parlée ou de la voix chantée. Il peut être abaissé ensuite jusqu'à 2 ou 3 mm du plan glottique pour l'examen détaillé des cordes vocales en lumière continue(14).

- *Optique Rigide(figure1)* : L'image obtenue a comme caractéristique d'être agrandie et inversée, l'arrière se trouvant en haut et l'avant en bas. L'optique rigide fournit une image de qualité et de définition parfaite, les couleurs sont naturelles. On obtient une vue d'ensemble du larynx et plus particulièrement du plan glottique(14).



Figure 1: Image du larynx en optique rigide

- Vidéo stroboscopie :

C'est un instrument utilisé pour l'étude des phases d'un mouvement au moyen d'une source lumineuse périodique. La plupart des stroboscopes possèdent deux sources de lumière, l'une continue et l'autre stroboscopique. Le premier temps de l'examen s'effectue en lumière continue. Ce temps nous renseigne sur la mobilité des cordes vocales et du larynx. On observe également la morphologie et l'aspect des cordes vocales : couleur, volume, vascularisation, intégrité, éventuelles lésions. En stroboscopie on doit observer la symétrie vibratoire des deux cordes vocales, la régularité de la vibration, la qualité de la fermeture glottique, l'amplitude de la vibration et l'ondulation muqueuse. Ce moyen permet de rechercher une altération vibratoire de la muqueuse cordale type «arrêt phonatoire». Si l'arrêt stroboscopique n'est présent que pour une zone fréquentielle déterminée (îlot tonal), ceci oriente vers une dysphonie dysfonctionnelle. Si l'arrêt est présent sur toute la corde, il faut craindre un processus infiltrant (15,16). Plus la muqueuse est épaisse moins l'ondulation muqueuse est marquée (17,18).

La vidéoscopie est indissociable de la stroboscopie. L'enregistrement vidéo permet une étude précise avec ralenti et éventuel arrêt sur image, utile au diagnostic. L'étude comparative de plusieurs enregistrements permet un suivi objectif des laryngites chroniques(19). La vidéo stroboscopie est donc capitale pour détecter précocement les zones suspectes de malignité nécessitant des biopsies (20). Une étude faite au service d'Otolaryngologie à l'hôpital universitaire de Madrid en 2006 a comparé les résultats de l'examen stroboscopique et l'examen anatomopathologique pour 25 cas de laryngites chroniques et de cancers glottiques. Elle a conclu que l'absence de vibrations est fortement liée à une dysplasie de haut grade ou à un carcinome mais la présence de vibration ne peut pas exclure la présence d'un processus malin (21).

Le coût de ces unités les rend abordables pour les services hospitaliers ou pour la pratique privée. Ils devraient remplacer complètement les enregistrements vidéo dans les prochaines années. La vidéo stroboscopie a pris une importance considérable dans le diagnostic des lésions des cordes vocales et leur surveillance. La vidéo stroboscopie électronique donne une qualité d'image supérieure à la stroboscopie classique

- Laryngoscopie directe en suspension :

Elle est pratiquée sous anesthésie générale. C'est l'examen clé du diagnostic des laryngites chroniques. Elle permet de réaliser des biopsies. Elle peut être suivie d'un acte thérapeutique, avec recours au microscope (2,4). La laryngoscopie directe est nécessaire aussi lors de la surveillance si une modification de la symptomatologie ou de la lésion est suspectée. Les optiques rigides sont indispensables pour l'exploration des lésions qu'elles soient bénignes ou malignes. Il convient de disposer d'optiques à différents degrés (0°,30°,70°). Actuellement tous les microscopes peuvent être équipés d'un appareil photo et d'une caméra vidéo (19).

✓ Techniques particulières durant l'endoscopie :

♦ Endoscopie de contact :

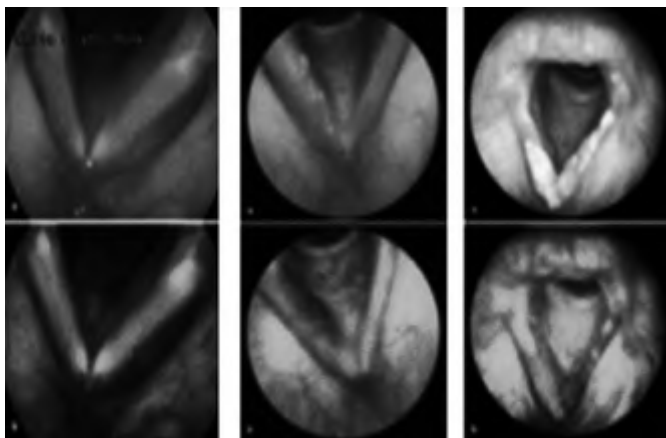
Plus récemment, Andréa a proposé l'endoscopie de contact au niveau de l'épithélium de la corde vocale dans le but de réaliser une cytologie « in vivo ». La technique est dérivée de la mico-colpo-hystérocopie.



Les cellules des couches superficielles de l'épithélium sont colorées au bleu de méthylène et observées par endoscope de contact in situ : différents paramètres cellulaires sont recherchés : régularité de l'épithélium dimension et couleur du noyau, inclusions cytoplasmiques... (34)

♦ Endoscopie avec auto fluorescence (figure 2) :

La muqueuse est observée en utilisant une lumière bleue délivrée d'une source au xénon (375, 440 nm). Les lésions précancéreuses présentent un aspect rouge-violet alors que les tissus sains ont un effet vert. Les lésions hyperplasiques ont un aspect vert plus clair même d'aspect blanchâtre en comparaison avec les tissus sains (23,24). L'examen peut être combiné avec l'endoscopie de contact : elle est appelée alors «compact endoscopy» (22).



(a) (b) (c)

Figure 2 (26) : a-Aspect de muqueuse saine

en autofluorescence : effet vert

b-Aspect d'une leucoplasie en autofluorescence:

effet vert clair

c-Aspect d'un carcinome in situ en autofluorescence:

effet rouge violet

La détection des lésions pré-néoplasiques est facilitée par cette technique complémentaire de l'endoscopie (25). Selon plusieurs auteurs, l'auto fluorescence a une sensibilité de 97,3% et une spécificité de 83,3% (24-29).

Les zones cicatricielles ou inflammatoires ont un risque de fausse positivité. Au contraire les épithéliums avec une hyperkératose trop épaisse sont un risque de fausse négativité.

♦ Endoscopie avec diagnostic photo-dynamique :

Il s'agit d'une fluorescence induite basée sur la fluorescence particulière des tissus cancéreux ou précancéreux après application locale ou inhalation d'une substance à effet photo-dynamique (solution à 0,6% de 5-ALA-NACL) (29), l'analyse sera réalisée à l'aide d'une source au xénon. La comparaison entre la fluorescence induite et l'auto fluorescence classique n'a pas montré de différence entre les 2 techniques qui avaient une sensibilité supérieure à 95% (26-30)

✓ Aspects endoscopiques

♦ Les laryngites rouges où prédominent des phénomènes inflammatoires sont classées en :

* *Laryngite catarrhale ou hyperhémique* : lésion bénigne qui se caractérise par une hyperhémie diffuse du larynx avec hypersécrétion muqueuse (Figure3).



Figure 3 : Vue endoscopique d'une laryngite hyperhémique

* *Laryngite pachydermique rouge ou hypertrophique* : se caractérise par un épaissement et une hyperhémie diffuse de la muqueuse laryngée.

* *Laryngite hypertrophique pseudo-myxomateuse ou œdème de Reinke* survient plutôt chez le fumeur, associée à un malmenage vocal. Elle est marquée par un œdème important du chorion siégeant sur toute la face supérieure de la corde vocale. Une éversion ventriculaire est souvent associée. Les lésions sont en règle bilatérales. La présence d'une dysplasie associée est assez rare (2,3,7,20).

♦ Les laryngites blanches se présentent principalement sous trois formes

* *Leucoplasie* : c'est la variété plane, la lésion paraît posée en « tache de bougie » sur une muqueuse normale ou inflammatoire, blanche nacréée ou grise, sans limite nette, occupant une portion plus ou moins grande d'une corde vocale, ou parfois du vestibule (Figure 4).

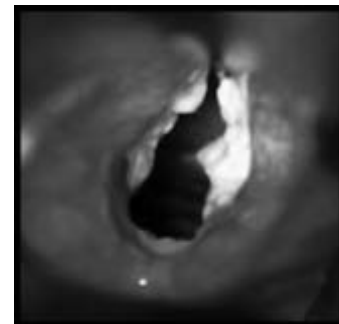


Figure 4 : Vue endoscopique d'une laryngite blanche type leucoplasie

* *Pachydermie blanche ou kératose*, réalise une véritable tumeur à large base d'implantation, saillante dans la lumière laryngée, bien délimitée, de colorations grise ou crayeuse et ses limites sont nettes. Sa surface est irrégulière, hérissée de spicules saillant dans la lumière, spicules visibles en micro-laryngoscopie. Elle est dure à la palpation et la souplesse des cordes vocales peut être altérée. Elle est localisée le plus souvent sur la partie antérieure de la corde vocale, et peut atteindre la commissure antérieure ou déborder sur la corde controlatérale et s'étendre sur la bande ventriculaire, voire occuper tout le larynx.

* *Papillome corné* : la distinction entre papillome corné et pachydermie est le plus souvent histologique. Le papillome se présente sous forme d'une masse grisâtre ou granuleuse rosée, exophytique, avec des spicules caractéristiques. Sa base d'implantation est large, limitée. Il est localisé généralement à la partie antérieure de la corde vocale ou sur la commissure antérieure.



✓ Topographie des lésions :

Les lésions de laryngite chronique peuvent siéger en tout point de la muqueuse laryngée mais avec comme site préférentiel les cordes vocales. La localisation au niveau du plan glottique est décrite dans 50% des cas(7). Dans la série de l'Institut Salah Azaiz (11), les plis vocaux étaient atteints dans 68% des cas.

* **Imagerie:**

L'imagerie n'a pas de place dans le diagnostic des laryngites chroniques. Le diagnostic est histologique(30).

TRAITEMENT

Traitement préventif:

Comme toute pathologie avec risque de transformation maligne la prévention est primordiale en luttant contre les facteurs de risque. La lutte contre le tabagisme et l'éthylisme doit viser de plus en plus la population jeune et la population féminine. En effet on prévoit un changement des caractères épidémiologiques de cette pathologie devant l'âge précoce de la première cigarette et l'accroissement de la consommation féminine. On insiste sur la bonne alimentation riche en fruits et légumes source de vitamines. La prise en charge adéquate et précoce du reflux gastro-oesophagien évite l'exposition prolongée du larynx à l'acidité gastrique. La résolution de la symptomatologie laryngée sous traitement médical a été obtenue chez 80% des patients pour la série tunisienne de l'hôpital militaire (11). Les recommandations de la médecine du travail pour la protection contre les poussières et les agents irritants et toxiques doivent être appliquées. Le traitement des infections bronchiques et des infections sinusiennes chroniques fait partie du traitement préventif des laryngites chroniques

Traitement médical :

* *Rééducation orthophonique* : Elle n'est indiquée que si le patient présente un malmenage vocal imposé par un contexte socioprofessionnel.

* *Chimio prévention* : C'est l'utilisation d'agents chimiques spécifiques, pour préserver, supprimer ou prévenir la progression des tissus vers le cancer invasif (31). La vitamine A et les rétinoïdes sont connus pour leur effet chimio préventif et plusieurs études se sont intéressées à ces substances (32). L'étude japonaise publiée en 2003 (33), a conclu que le traitement par l'un de ces deux vitamines induit l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire avec inhibition de la prolifération tumorale.

Traitement chirurgical :

* *Microchirurgie endolaryngée* :

Elle est représentée par le pelage-biopsie (ou épiluchage) de la muqueuse laryngée, l'exérèse-biopsie ou la biopsie simple n'étant que des variantes plus limitées. La muqueuse est soulevée à l'aide d'une micropince pour être incisée au bistouri ou au micro ciseaux, sur la face supérieure de la corde vocale. La découpe est poursuivie en respectant si possible le plan sous jacent, pour emporter la lésion en totalité avec sa base d'implantation. Il faut éviter l'atteinte du muscle vocal responsable de séquelles dysphoniques définitives(9). Gallo (34) a retrouvé un taux de récurrence de 12,5% après pelage-biopsie pour les lésions sans dysplasie, 25% pour la dysplasie de grade I et de 68,7% pour les dysplasies de grade II. Il a conclu que les lésions sans dysplasie et les lésions de dysplasie légère peuvent être traités avec

succès par le sevrage tabagique, le pelage-biopsie et une surveillance rapprochée. Le traitement phonochirurgical associant les principes de la chirurgie oncologique et de la production vocale, consiste en une infiltration de la sous muqueuse par une solution saline et une biopsie-exérèse à la micro pince. Cette méthode a plusieurs avantages : elle permet d'avoir un prélèvement tissulaire supportant de multiples sections pour l'étude histologique, préserve l'anatomie de la corde vocale et toutes les options du traitement en cas de cancer, enfin, elle est répétitive de faible coût avec une fonction vocale optimale (34).

* *Laser* :

La cordectomie au laser CO2 dans les cas des lésions précancéreuses du larynx peut être classée en :

type I : résection de l'épithélium entier alors que le ligament vocal reste intact.

type II : ablation de l'espace de Reinke et du ligament vocal.

type III : qui réalise un type II avec résection d'une partie du muscle vocal est réservé aux lésions tumorales.

Les avantages du Laser sont la précision, l'approche maximum de la commissure antérieure, l'absence de saignement des capillaires et des petites artères permettant un geste dans de bonnes conditions, l'absence d'œdème limitant les risques post-opératoires. Le tissu cicatriciel est de bonne qualité. La durée d'hospitalisation est réduite à une journée. Le traitement est reductible en cas de récurrence et la radiothérapie reste possible(3). Après cordectomie Laser les taux de récurrence pour les lésions de grade II et III était respectivement de 16,6% et de 18,7% chez Gallo (34). On n'avait pas noté de récurrence des lésions après traitement Laser dans notre série. Le laser 585 nm-pulsed dye est un traitement basé sur le principe de la photo thermolyse sélective, efficace dans le traitement des lésions précancéreuses avec de rares complications. Son utilisation possible sans anesthésie générale et avec une bonne tolérance, offre plusieurs avantages (35). Le pulsed potassium-titanyl-phosphate laser et le two-micron continuous wave laser sont deux laser du futur encore en cours d'expérimentation de leur efficacité sur les lésions laryngées précancéreuses (35).

- *Thérapie photo dynamique* : Elle consiste à l'utilisation thérapeutique des réactions photochimiques obtenues par l'interaction entre la lumière et un composé photo sensibilisant en présence d'oxygène. Dans le traitement des tumeurs malignes et bénignes, le photo sensibilisant idéal sera celui qui se fixera d'une façon préférentielle et majoritaire dans le tissu tumoral, induisant la nécrose des cellules tumorales (35). Le «5-aminolevulinic acid(ALA)» est un précurseur endogène de la protoporphyrine IX. Son utilisation locale évite les effets indésirables observés lors de l'utilisation systémique à type de nausées, d'œdème local, de réactions d'hypersensibilité de la peau et de toxicité hépatique.

Une étude américaine publiée en 2007(35) a évalué l'efficacité et la sécurité de l'aminolevulinic acid photodynamic therapy et celle du laser 585 nm pulsé dans le traitement de la kératose laryngée avec atypies.

Ces deux méthodes ont été utilisées séparément et ont montré leur efficacité dans le traitement des lésions laryngées précancéreuses.

- *Radiothérapie* : La radiothérapie pourrait être instituée au stade de cancer in situ (36). Certaines études ont essayé de prouver l'efficacité de ce moyen sur les lésions précanc



céreuses. L'étude de Medini rapporte un taux de contrôle local de 95% chez 20 patients (36). La radiothérapie de première intention du carcinome in situ a donné 87% de contrôle local et un contrôle final de 98% (36).

L'évolution de la kératose n'est que peu influencée par la radiothérapie(36). En effet l'irradiation ne stérilise pas toujours l'épithélium et ne prévient pas la progression de la dysplasie(36). Les résultats vocaux sont excellents mais les troubles fonctionnels sont fréquents(36). La radiothérapie engendre des remaniements des tissus laryngés rendant la surveillance difficile. En cas de récurrence ou d'évolution vers un carcinome invasif, elle ne peut être réutilisée(3).

Surveillance (Figure 5) :

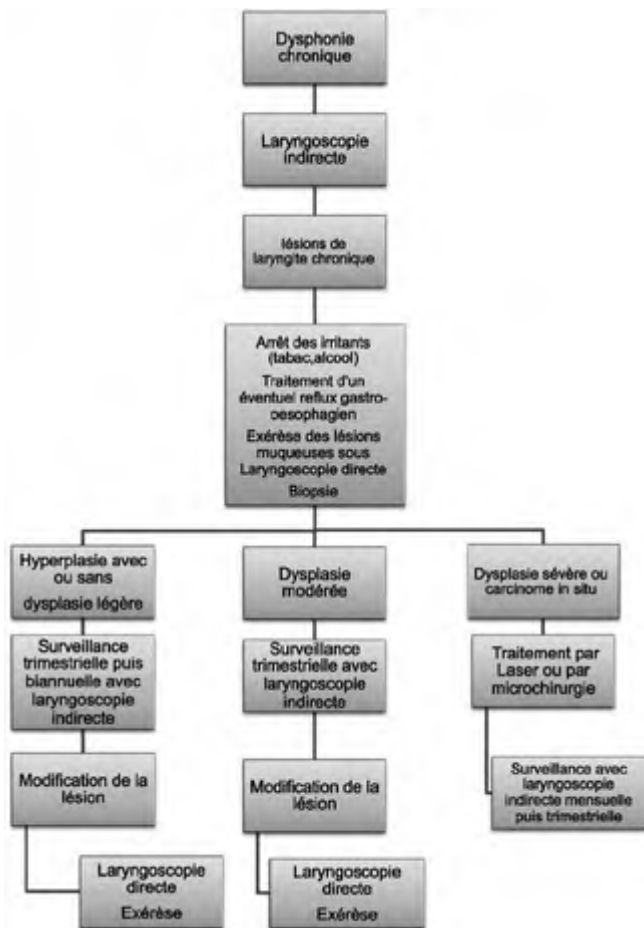


Figure 5: Arbre décisionnel. Conduite thérapeutique des laryngites chroniques.

C'est un pilier principal de la prise en charge de cette pathologie chronique. Le risque de transformation est toujours présent. L'implication du patient dans ce processus de suivi est importante, puisque un malade informé du risque de transformation maligne de sa pathologie sera plus assidu à ses consultations et plus attentif au moindre changement de la symptomatologie. La surveillance sera attentive à long terme pour les lésions de dysplasie modérée et sévère, encore plus stricte devant des lésions de carcinome in situ (36). On préconise une surveillance mensuelle pendant les six premiers mois puis trimestrielle et enfin semestrielle (7). Actuellement, le moyen de surveillance le plus intéressant est la vidéo stroboscopie qui a prouvé son efficacité dans la détection de zones suspectes. On a en plus, avec les images vidéo, un document daté qu'on peut consulter au besoin et la numérisation de cet outil est d'un apport important (36).

CONCLUSION

La laryngoscopie en suspension associée à l'étude l'histologique des lésions laryngées est la clé du diagnostic des laryngites chroniques. La surveillance rigoureuse et rapprochée est primordiale pour la détection de transformation maligne. Les nouveaux moyens d'étude, d'anatomopathologie et de traitement Laser essayent de prédire le risque de transformation et de le maîtriser, mais le meilleur traitement des laryngites chroniques non spécifiques demeure la prévention des facteurs de risque.



REFERENCES

- 1- Jerry E, Bouquot JE, Douglas R, et al. Laryngeal precancer ; A review of the literature, commentary, and comparaison with oral leucoplakia. *Head and Neck* 1991; 13:488-497.
- 2- Haguenaer JP, Pignat JC. Les laryngites chroniques. EMC (Elsevier SAS, Paris), Oto- rhino-laryngologie, 20-645-C-10, 1989.
- 3- Ben Gamra O, Mbarek C , Charfi.S, Ouni H, Hrigua I, Chedly A, Zribi S, El Khedim A. les laryngites chroniques de l'adulte. *La Tunisie Medica* 2007; 85:641-643.
- 4- Babin E, Lemarchand V, Comoz F, Edy E. Laryngites chroniques de l'adulte. EMC (Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-645-C-10,2005.
- 5- Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Histologic changes in the larynx in relation to smoking habits. *Cancer* 1970; 25:92-104.
- 6- Grasl MC, Neurwith-Riedl K, Vutuc C et al. Risk of vocal cord dysplasia in relation to smoking, alcohol intake and occupation. *Eur J Epidemiologic* 1990; 6:45-6.
- 7- Muller KM, Krohn BR. Smoking habits and their relationship to precancerous lesions of the larynx. *J Cancer Res Clin Oncol* 1980; 96: 211-7.
- 8- Lefebvre JL, Chevalier D, Demaille A .Epidémiologie des cancers des voies aérodigestives supérieures. EMC (Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 60-20-810-A-10, 1996.
- 9- DeVencentiis M, Gallo A, Boccia MM et al. Environmental and occupational risk factors in keratosis of the larynx. *Acta Otorhinolarygol Ital* 1993; 13:43-52.
- 10- Smith EM, Summersgill KF, Allen J et al. Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000; 109:1069-76.
- 11- Bacha S . Manifestations ORL du reflux gastro-oesophagien. Thèse de doctorat en médecine Tunis 2005.
- 12- Kleemann D, Kunkel S. Serum dihydrotestostérone versus total testosterone values of patients with laryngeal carcinomas and chronic laryngitis. *Laryngo-rhino-otologie* 1996; 75:351-5.
- 13- Letifi H. Les lésions précancéreuses du larynx. Thèse de doctorat en médecine. Monastir 2004.
- 14- Remacle M, Lawson G, Giovanni A, Woisard V. Exploration du larynx. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-635-A-10,2005..
- 15- Colden D, Zeitels SM, Hilman RE et al. Stroboscopic assessment of vocal fold keratosis and glottis cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001; 110:293-298.
- 16- Haas E, Bildstein P. The significance of stroboscopy in the early diagnosis of vocal fold cancer(author's transl). *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*1974; 53:169-172.
- 17- Costamagna D. La video-laryngostroboscopie: techniques et recueil des données cliniques. *Bull Audio- phonol. Ann Sc Univer French-comité* 1990:491-546.
- 18- Sataloff RT, Spiegel JR, Howkshaw MJ. Stroboscopedaryngoscopy results and clinical value. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991; 100:725-727.
- 19- Verhust J, Traissac L, Guerrier B et al. Les laryngites chroniques. *Revue de Laryngologie-otologie-rhinologie* 1998; 119:65-72.
- 20- Reiter R, Brosch S. Chronic laryngitis-associated factors and voice assessment. *Laryngorhinootologie* 2009; 88:108-5.
- 21- Gamboa J, Echeverra L, Molina B, Cobeta I. Stroboscopic assessment of chronic laryngitis. *Acta otorrinolaryngol Esp* 2006; 57:266-9.
- 22- Andrea M, Dias O, Santos A. Contact endoscopy of the vocal cord; normal and pathological patterns. *Acta Otolaryngol* 1995; 115:314-316.
- 23- Zbigniew P, Andrzej G, Elzbieta P et al. Investigation of normal and malignant laryngeal tissue by autofluorescence imaging technique. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30:385-389.
- 24- Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, Arens C. Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope* 2002; 112:488-93.
- 25- Arens C, Glanz H, Dreyer T, Malzahn K. Compact endoscopy of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112 :113-9.
- 26- C.Arens. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck*. Vol261,issue 2,pp71-76-2004
- 27- Karin.MD , Autofluorescence Endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *The laryngoscope*.Vol 112,issue 3,pp 488-493-2009
- 28- Zargi.M. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck*. Vol 257,issue 1,pp17-23-2002
- 29- D.Chevallier. *Compte rendu du congrès de la société Européenne de laryngologie-2004*
- 30- Ashoff AJ, Seifarth H, Fleiter T et al. High resolution virtual laryngoscopy based on spiral data. *Radiologie* 1998; 38:810-815.
- 31- Lundgren J, Olofsson J. Malignant tumors in patients with non-invasive squamous cell lesions of the vocal cords. *Otolaryngol* 1987; 12:39-43.
- 32- Bollag W, Holdener EE. Retinoids in cancer prevention and therapy. *Ann Oncol* 1992; 3: 513-26.
- 33- Bichler E, Daxenbickler G. Retinoic acid-binding protein in human squamous cell carcinoma of the ORL region. *Cancer* 1982; 49:619-622.
- 34- Gallo A, de Vincentiis M, Dellaroca et al. Evolution of precancerous laryngeal lesions: A clinopathologic study with long term follow-up on 259 patients. *Head and Neck* 2001; 23:42-7
- 35- Carlos A, Martin S, William F, Ramon A F. Ultrastructural Evaluation of 585-nm Pulsed Laser treated glottal dysplasia. *Journal of Voice* 2007; 21:119-26.
- 36- Medini E, Medini A, Gapany M, Levitt SH. Radiation therapy in early carcinoma of the glottis larynx T1NOMO. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36:1211-13.