

Un cas de papillomatose respiratoire récurrente

Maude Beauchamp-Vien^{1,2}, Pharm.D., Annie Brisebois-Boyer^{2,3}, Pharm.D.

¹Pharmacienne, Centre hospitalier de l'Université de Montréal, Québec (Québec) Canada;

²Candidate au programme de la maîtrise en pharmacothérapie avancée de la Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada, au moment de la rédaction;

³Pharmacienne, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Québec (Québec) Canada

Reçu le 19 août 2012; Accepté après révision par les pairs le 15 novembre 2012

Résumé

Objectifs : Décrire un cas clinique de papillomatose respiratoire récurrente et discuter des modalités thérapeutiques adjuvantes à la chirurgie ayant été étudiées dans cette indication.

Résumé du cas : Le cas présenté est celui d'un jeune homme ayant reçu un diagnostic de papillomatose respiratoire récurrente à l'âge de 7 ans. Malgré l'utilisation d'interféron-alpha, une progression ayant affecté le parenchyme pulmonaire a été notée à l'âge de 24 ans. Une réponse partielle a ensuite été objectivée avec l'utilisation de cidofovir intraveineux et en nébulisation. Plusieurs complications associées à la maladie et aux différents traitements sont survenues.

Discussion : La papillomatose respiratoire récurrente est une infection chronique causée par le virus du papillome humain et caractérisée par l'apparition d'excroissances sur les voies respiratoires. Les lésions disséminées ou à évolution rapide font l'objet de différents traitements en combinaison avec la chirurgie. Le cidofovir est l'agent le plus utilisé, malgré des données contradictoires quant à son efficacité. L'interféron-alpha est progressivement délaissé à cause de son profil d'innocuité désavantageux. Le célécoxib, l'indole-3-carbinol, l'acyclovir, le ribavirin, les rétinoïdes et les anti-acides ont été employés dans de petites séries de cas. La prévention du virus du papillome humain par la vaccination représente une avenue thérapeutique intéressante pour le futur.

Conclusion : Les études s'étant penchées sur l'efficacité des différents traitements adjuvants de la papillomatose respiratoire récurrente se limitent pour la plupart à des rapports ou à des séries de cas. Le cidofovir demeure l'option thérapeutique la plus citée.

Mots clés : Cidofovir, interféron-alpha, papillomatose respiratoire récurrente, papillome, virus du papillome humain

Introduction

La papillomatose respiratoire récurrente (PRR) représente une forme d'infection chronique où des lésions dues au virus du papillome humain envahissent les voies respiratoires, causant différentes manifestations obstructives¹. La PRR demeure une affection rare, avec une prévalence estimée entre 1 et 4 pour 100 000. Deux pics d'incidence sont observés : la forme juvénile de la PRR est le plus souvent diagnostiquée chez les enfants de 2 à 4 ans, alors que la forme adulte se manifeste habituellement entre 20 et 40 ans. Une légère prédominance masculine est observée chez l'adulte, mais n'a pas été rapportée en pédiatrie². Malgré sa faible prévalence, la PRR représente un fardeau pour les systèmes de santé, puisqu'un grand nombre d'interventions chirurgicales sont généralement nécessaires pour en ralentir l'évolution¹. Certains médicaments peuvent être utilisés de façon concomitante à la chirurgie lorsque les lésions progressent rapidement ou se disséminent dans les tissus pulmonaires^{1,3}. Il n'existe cependant pas de consensus sur la prise en charge pharmacologique de tels cas. Nous présentons ici l'évolution de la maladie de même que les

différentes stratégies thérapeutiques employées pour un jeune homme souffrant d'une forme agressive de PRR avec atteinte pulmonaire.

Description du cas

Le patient dont il est question reçoit le diagnostic de PRR trachéal et laryngé à l'âge de 7 ans. Sur le plan de ses antécédents personnels, on note des allergies aux chats et à la poussière. Sa mère est connue pour un lupus grave tandis qu'on ne note aucune particularité concernant les antécédents médicaux de son père et de son frère. Depuis le diagnostic, il subit régulièrement, soit chaque six à huit semaines, des bronchoscopies d'intervention sous anesthésie générale lors desquelles une résection des papillomes est effectuée grâce au laser à dioxyde de carbone (CO₂), au laser par jet d'argon et à la cryothérapie.

En novembre 2002, étant donné la fréquence du recours à la chirurgie, un traitement d'interféron-alpha à raison de cinq millions d'unités par mètre carré (soit dix millions d'unités) par voie sous-cutanée cinq fois par semaine est entrepris pour soulager les symptômes du patient, alors âgé de

22 ans. Après deux semaines, on procède à l'augmentation de la posologie, qui passe à une fois par jour. Après trois mois de ce régime, on note une nette amélioration des lésions : la voix du patient est plus forte. Cette évolution favorable entraîne un espacement des bronchoscopies d'intervention, soit une tous les quatre mois. Après huit mois, le patient décide toutefois de cesser de sa propre initiative la prise d'interféron à la suite d'une perte de conscience et d'effets secondaires débilissants. En effet, depuis le début de son traitement à l'interféron, le patient présentait une fatigue importante de même qu'une hyperthermie et était de plus en plus anorexique.

En février 2004, après environ huit mois d'arrêt, on décide de réintroduire l'interféron, étant donné la réponse antérieure positive du patient au traitement et de reprendre l'utilisation de la chirurgie toutes les six à huit semaines en raison de l'apparition récente d'une atteinte du parenchyme pulmonaire. Une dose plus faible de deux millions d'unités trois fois semaine est utilisée à cause des effets indésirables encourus précédemment. Une prescription de nabilone dosée à 1 mg une fois par jour vient s'ajouter au traitement afin de favoriser l'appétit du patient, qui ne pèse que 70,5 kg pour une taille de 190 cm. Ensuite, les doses d'interféron subissent une augmentation progressive pour atteindre 5 millions d'unités trois fois par semaine en avril 2004, toujours en combinaison avec la nabilone.

En juin 2004, le patient reçoit un diagnostic d'asthme. Il entreprend un traitement à base de budésonide à raison de 200 µg deux fois par jour et de formotérol dosé à 12 µg deux fois par jour en inhalation. Trois mois après la reprise de l'interféron, on note une augmentation des lésions pulmonaires. En juillet 2004, l'état du patient nécessite l'adjonction de cidofovir par voie intraveineuse à raison de 5 mg/kg chaque semaine, soit quatre doses sur quatre semaines, puis chaque deux semaines par la suite. Du probénécide (2 g, trois heures avant la prise de cidofovir et 1 g, deux heures et huit heures après la prise de cidofovir) est administré pour prévenir la toxicité rénale du cidofovir. En novembre 2004, on note une amélioration des micronodules pulmonaires et une stabilisation de la maladie affectant le larynx et la trachée. La thérapie antiasthmatique du patient est modifiée en faveur de la combinaison salmétérol/fluticasone et avec l'ajout de montélukast à 10 mg une fois par jour. Toutefois, l'état psychologique du patient se détériore progressivement. En décembre 2004, on tente une diminution des doses d'interféron de cinq à trois millions d'unités trois fois par semaine avant que le patient ne cesse complètement la prise d'interféron, au début du mois de janvier 2005. On note alors une nette amélioration de son état psychologique et une prise de poids. En février 2005, le patient se voit tout de même prescrire du citalopram dosé à 10 mg une fois par jour. Une biopsie effectuée en avril 2005 confirme la présence d'un virus du papillome humain de sous-type 11 et l'absence de transformation maligne à la trachée. Au total, le patient recevra le cidofovir pendant près de huit mois avant de recevoir son dernier traitement en avril 2005. Durant cette période, les chirurgies sont plus espacées. Durant l'année suivante, le patient est uniquement traité à l'aide de la chirurgie, environ tous les trois mois.

En juillet 2006, le patient se présente à l'urgence où on lui diagnostique une pneumonie de même qu'un diabète de type 1

pour lequel il recevra de l'insuline sous-cutanée. Pendant les deux années suivantes, il poursuit ses traitements chirurgicaux. En mai 2008, il est hospitalisé pour une lithiase rénale. En avril 2009, le patient est hospitalisé d'urgence pour des difficultés respiratoires. Il est intubé avant d'être opéré deux fois en deux jours afin de maîtriser sa PRR.

En octobre 2009, un tuteur métallique est installé dans la trachée pour ralentir la progression des papillomes. Le patient se présente une semaine plus tard pour des douleurs trachéales à la respiration. Il reçoit un diagnostic d'infection à streptocoque du groupe B au site du tuteur. De la cloxacilline à 500 mg par voie orale quatre fois par jour pendant dix jours lui est prescrite. Malgré ce traitement, on observe une aggravation générale de la maladie aux zones laryngée, trachéale, bronchique et pulmonaire. Le patient présente une haleine fétide, des douleurs à la déglutition, un stridor quasi permanent, des difficultés respiratoires à l'effort et une aphonie quasi complète. En novembre 2009, un traitement à base de cidofovir à une concentration de 5 mg/ml en nébulisation est entrepris. Le patient en reçoit d'abord 5 ml par semaine pendant quatre semaines puis toutes les deux semaines, pour un total de huit doses. On observe alors une amélioration de la toux.

À la mi-décembre 2009, une aggravation de la toux et des expectorations contenant du sang mènent à la prise d'une dose de moxifloxacine à 400 mg par voie orale puis de cloxacilline à 500 mg par voie orale quatre fois par jour pendant quatre jours, avant que le patient ne soit hospitalisé pour difficultés respiratoires importantes. Il recevra des médicaments pour soulager ses symptômes de même qu'une antibiothérapie modifiée à plusieurs reprises, différentes bactéries étant présentes dans les expectorations. Le patient se présente de nouveau à l'urgence pour des difficultés respiratoires importantes au début du mois de janvier 2010. Il reçoit une thérapie semblable à celle de sa dernière hospitalisation. Le tuteur métallique est retiré. À la suite de la prise d'antibiotiques, le patient développe une infection à *Clostridium difficile*. Il est traité avec 500 mg de métronidazole par voie orale trois fois par jour pendant dix jours. Il reçoit sa dernière dose de cidofovir en nébulisation en février 2010. Il sera par la suite traité par chirurgie. Au moment de la rédaction de cet article, le patient entreprenait un nouveau traitement à base de cidofovir intraveineux à raison de 375 mg (5 mg/kg) toutes les deux semaines pour une récurrence des symptômes de PRR.

Analyse

Pathophysiologie

La PRR est une maladie chronique d'origine virale caractérisée par des lésions bénignes des voies respiratoires secondaires à une prolifération de l'épithélium bronchique⁴. Elle est causée par le virus du papillome humain. Les sous-types 6 et 11 du virus du papillome humain, responsables de plus de 90 % des condylomes acuminés, sont le plus souvent impliqués dans la PRR, bien que d'autres sous-types puissent également être observés. La réplication virale au sein de la muqueuse résulte en l'apparition d'excroissances sur les voies respiratoires¹. Les premières lésions apparaissent habituellement sur les cordes vocales, ce qui entraîne une raucité de la voix typique de cette pathologie. Par la suite,

elles peuvent s'étendre à la cavité orale, à la trachée et aux bronches⁵. Les signes et symptômes de la maladie dépendent de la localisation et de l'ampleur de la prolifération épithéliale; les changements de la voix, le stridor, la dyspnée, la toux, la dysphagie, la sensation de corps étranger dans la gorge et les pneumonies récurrentes font partie des manifestations possibles⁴.

Deux formes de PRR ont été décrites : la forme juvénile, survenant habituellement chez les enfants âgés de moins de cinq ans, et la forme adulte, se développant chez les individus âgés en moyenne de 20 à 40 ans. La PRR juvénile serait associée à une exposition du nouveau-né à des lésions génitales papillomateuses lors de l'accouchement, alors que la PRR adulte surviendrait après un contact sexuel à risque^{1,3,6}. L'évolution clinique de cette maladie est très variable. Une résolution spontanée ou une stabilité des lésions sont possibles, mais la PRR peut aussi progresser vers une forme agressive difficile à traiter et nécessitant de fréquentes interventions chirurgicales et adjuvantes^{1,7}. Une destruction graduelle du parenchyme pulmonaire représente l'une des conséquences les plus graves à long terme¹. Notons qu'une transformation maligne des lésions survient chez 0,3 à 5 % des patients⁴, bien qu'une étude de cohorte ait rapporté un taux de transformation très élevé, soit 13 %⁸.

Traitement

La PRR est une infection chronique sans traitement curatif possible. Les principaux objectifs thérapeutiques sont l'élimination des lésions actives, la maîtrise de la progression de la maladie et la diminution du recours aux interventions chirurgicales³. Puisque la prévalence de cette pathologie est faible, les données probantes sur l'efficacité des différentes modalités de traitement sont limitées. Les rapports et séries de cas représentent la majorité des résultats publiés. Devant l'hétérogénéité et l'inconsistance des données disponibles, certains auteurs ont jugé impossible l'élaboration d'une méta-analyse⁹.

La chirurgie demeure la base du traitement de la PRR. L'exérèse chirurgicale par laser au CO₂ est la technique privilégiée pour l'élimination des lésions du larynx, du pharynx, de la trachée haute et des cavités orale et nasale^{1,10,11}. D'autres techniques chirurgicales peuvent également être utilisées, notamment le laser au jet d'argon et la cryothérapie¹. Le choix de la technique est laissé à la discrétion du chirurgien et dépend de la présentation des excroissances. Les lésions étant le plus souvent récurrentes, le recours à des traitements adjuvants à la chirurgie est recommandé. Ces derniers sont généralement indiqués dans les cas suivants : 1) plus de quatre chirurgies par année; 2) lésions évoluant rapidement et menaçant d'obstruer les voies respiratoires ou 3) dissémination importante³. Selon les résultats d'un sondage mené auprès de 74 membres de l'American Society of Pediatric Otolaryngology, 21 % des enfants suivis pour une PRR recevraient un traitement pharmacologique adjuvant¹². Nous présentons ici les principales options thérapeutiques étudiées. Notons qu'il ne s'agit pas d'une liste exhaustive.

Cidofovir

Dans le traitement de la PRR, le cidofovir est principalement utilisé en injection intralésionnelle en combinaison avec la

chirurgie. La littérature médicale fait état de plusieurs rapports de cas dans lesquels il a été utilisé à des concentrations et fréquences variant de 2,5 à 5 mg/ml toutes les deux à quatre semaines pendant 12 mois environ. Le nombre d'injections et les volumes utilisés sont très variables ; le lecteur est invité à consulter la publication de Wierzbicka et coll. pour obtenir une description détaillée de la technique d'injection¹³. Les rapports de cas rapportent au total que 57 % des patients ont connu une résolution complète, 35 % une réponse partielle et dans 8 % des cas, il y a eu échec de la thérapie¹⁴. L'étude de McMurray et coll. à double aveugle contre placebo n'a toutefois pas démontré l'efficacité du cidofovir intralésionnel, probablement à cause d'une taille d'échantillon trop faible, soit 19 patients¹⁵. Le cidofovir peut également être utilisé en injection intraveineuse. La façon de l'administrer est généralement la suivante : une dose de 5 mg/kg par semaine pendant deux semaines consécutives, soit deux doses en tout, puis la même dose toutes les deux semaines jusqu'à l'apparition d'une importante toxicité. L'utilisation du cidofovir en nébulisation, bien qu'elle soit mentionnée dans la littérature médicale à quelques reprises demeure peu fréquente¹⁶.

Le cidofovir est un antiviral actif contre plusieurs virus, dont le virus du papillome humain. Il exerce son action antivirale en inhibant l'ADN-polymérase virale par son métabolite, le diphosphate de cidofovir. Lorsqu'il est utilisé par voie intraveineuse, le cidofovir peut causer de la néphrotoxicité, qui se manifeste par une protéinurie, une glycosurie, une polyurie et une augmentation de la créatinine. Celle-ci est généralement réversible à l'arrêt du traitement. L'hydratation intraveineuse du patient avec du salin physiologique est essentielle pour limiter cet effet indésirable. Il est également recommandé d'administrer du probénécide par voie orale à raison de 2 g, trois heures avant la perfusion, 1 g, deux heures après la perfusion et 1 g, huit heures après la perfusion afin d'améliorer l'élimination du cidofovir par inhibition de la sécrétion tubulaire active du cidofovir, particulièrement si les doses sont supérieures ou égales à 5 mg/kg. Parmi ses autres effets néfastes, on rapporte des effets gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit), hématologiques (anémie, neutropénie), ophtalmiques, dermatologiques (rash, alopecie), respiratoires (toux, dyspnée), des maux de tête et des complications infectieuses¹⁷. Étant donné la toxicité du cidofovir, cet agent est généralement réservé aux cas modérés à graves répondant peu au traitement chirurgical. Ce médicament n'est pas commercialisé au Canada mais il est disponible par le Programme d'accès spécial de Santé Canada.

Interféron-alpha

L'interféron alpha a été l'un des premiers traitements utilisés pour traiter la PRR, mais son profil de toxicité important et la disponibilité du cidofovir font en sorte qu'il est moins employé à l'heure actuelle. Son mécanisme d'action exact demeure inconnu, mais serait lié à une modulation de la réponse immunitaire entraînant une inhibition de la synthèse protéique virale³. Une étude multicentrique prospective a évalué les avantages à long terme de l'utilisation de l'interféron-alpha à raison de trois millions d'unités par mètre carré trois fois par semaine pour 38 patients adultes atteints de PRR⁸. Ces derniers ont été traités entre 1983 et 1990

pendant 2,7 ans en moyenne, puis suivis jusqu'en 2003. Une rémission macroscopique a été obtenue chez 63 % des sujets à la fin du traitement. À long terme (suivi moyen de 14,3 ans après la fin du traitement), la rémission a été maintenue chez 42 % des individus. L'interféron-alpha est associé à de nombreux effets indésirables. Un syndrome pseudo-grippal, des céphalées, des nausées et des vomissements sont fréquemment observés au début du traitement mais peuvent s'estomper avec l'utilisation prolongée du médicament. Une perturbation du bilan hépatique ou de la formule sanguine (thrombopénie, leucopénie) de même que l'apparition de troubles psychiatriques (dépression, labilité émotionnelle) peuvent nécessiter un arrêt du traitement. Il arrive que la croissance des jeunes patients soit perturbée lorsqu'il est utilisé en pédiatrie^{1,3}.

Célécoxib

Une surexpression de la cyclooxygénase-2 dans la zone des papillomes a été observée dans des cas de PRR¹⁸. Cette observation laisse supposer que les anti-inflammatoires inhibiteurs de cette enzyme pourraient avoir un effet bénéfique sur l'évolution de la maladie, bien que leur utilisation demeure peu fréquente¹⁹. Un essai clinique à répartition aléatoire, contrôlé contre placebo est présentement en cours afin d'évaluer les effets de la prise quotidienne de célécoxib sur les récurrences de la maladie. Les doses utilisées dans l'étude sont de 400 mg par jour pour les adultes, de 100 mg par jour pour les enfants dont le poids est de 12 à 25 kg et de 200 mg par jour pour les enfants pesant plus de 25 kg²⁰.

Acyclovir

Trois séries de cas totalisant 21 sujets décrivent l'utilisation d'acyclovir pour des patients atteints de PRR¹⁴. Kiroglu et coll. ont utilisé l'acyclovir à raison de 800 mg par voie orale une fois par jour (400 mg pour les enfants de moins de cinq ans) pendant six mois pour 12 patients. Une absence de récurrence durant la période de suivi, variant de 14 à 25 mois, a été notée chez neuf d'entre eux²¹. Cependant, l'acyclovir n'a jamais été évalué dans le cadre d'études contrôlées, et son bienfait clinique réel n'est pas connu¹⁴. Il est probable que les effets observés soient dus à son action sur les co-infections virales, notamment l'herpès simplex de type 1, le cytomégalovirus et le virus Epstein-Barr, qui sont fréquentes chez les patients souffrant d'une PRR agressive¹. Les effets secondaires les plus fréquents liés à cette thérapie sont d'ordre gastro-intestinal (nausées, vomissements, diarrhées)²².

Indole-3-carbinol

L'indole-3-carbinol est un supplément diététique en vente libre, se trouvant en quantité importante dans les légumes crucifères, comme le brocoli et le chou. Il induit le métabolisme des oestrogènes par le cytochrome P450. On a démontré que les oestrogènes se lient de façon importante aux lésions papillomateuses, augmentant ainsi l'expression génique du virus du papillome humain^{1,3}. Une étude prospective non contrôlée a évalué les effets d'une supplémentation orale en indole-3-carbinol (200 mg deux fois par jour pendant 10 mois ou plus) à la suite d'une exérèse chirurgicale effectuée sur 33 sujets. Ceux-ci ont été suivis en moyenne pendant 4,8 ans. Le tiers des patients a présenté une réponse complète et n'a pas nécessité de chirurgies subséquentes. L'âge moyen

dans ce groupe était de 48,4 ans. Un deuxième tiers (âge moyen : 38 ans) a présenté une diminution de la vitesse de progression des lésions, alors qu'aucune réponse clinique n'a été objectivée parmi ceux du dernier tiers (âge moyen : 29 ans)²³. Aucune toxicité médicamenteuse n'a été rapportée.

Ribavirin

Les données cliniques sur l'efficacité du ribavirin pour une PRR se limitent également à de petites études non contrôlées comportant une brève période de suivi. Un régime composé d'une dose de charge intraveineuse de 23 mg/kg suivie d'un traitement par voie orale de 23 mg/kg/jour en quatre prises a été étudié auprès de quatre patients âgés de 2 à 49 ans souffrant de PRR modérée à grave. Après deux mois de suivi, deux patients ont connu une rémission complète, alors que les deux autres n'ont présenté qu'une réponse partielle au traitement. Une chute de l'hémoglobine sous 100 g/L ayant nécessité un ajustement de dose a été notée pour l'un des sujets ayant eu une réponse complète²⁴. Ce médicament n'est pas commercialisé dans sa formulation intraveineuse au Canada mais est disponible au moyen du Programme d'accès spécial de Santé Canada.

Rétinoïdes

L'utilisation d'isotrétinoïne à raison de 1 à 2 mg/kg/jour pendant 6 à 12 mois, avec ou sans traitement d'entretien, a été proposée en traitement adjuvant de la PRR, mais avec des résultats mitigés. Eicher et coll.²⁵ et Osborne et coll.²⁶ rapportent une régression importante des lésions à la suite du traitement offert à des patients âgés respectivement de 24 et de 81 ans. Cependant, Avidano et coll.²⁷ et Bell et coll.²⁸ n'ont pu démontrer aucun bienfait associé à l'isotrétinoïne dans deux petites études de cohorte regroupant 11 patients.

Traitement du reflux gastro-oesophagien

Dans une étude menée auprès de 10 enfants souffrant de PRR, 50 % d'entre eux souffraient de reflux gastro-oesophagien pathologique, ce qui laisse supposer une association entre les deux états pathologiques²⁹. Des séries de cas pédiatriques rapportent une diminution des récurrences des papillomes à la suite de l'instauration d'un traitement pour le reflux gastro-oesophagien. Divers agents ont été utilisés, dont la ranitidine, l'oméprazole et le cisapride^{30,31}. Il semble que l'exposition soutenue au contenu gastrique entraîne des changements inflammatoires de l'épithélium des voies respiratoires et du tube digestif et contribue à l'aggravation des lésions papillomateuses³.

Vaccination

Le vaccin quadrivalent contre le virus du papillome humain fait maintenant partie du calendrier régulier du Protocole d'immunisation du Québec pour les filles. Le calendrier d'administration comporte trois doses intramusculaires aux mois zéro, deux et six. Un calendrier différent est proposé pour celles qui reçoivent le vaccin en milieu scolaire³². La diminution du nombre d'individus porteurs du virus devrait théoriquement réduire les cas de transmission du virus du papillome humain affectant le larynx, bien qu'il n'y ait présentement pas d'études épidémiologiques confirmant cette hypothèse^{2,4}. Une étude évaluant les effets de l'administration du vaccin à des sujets souffrant déjà de PRR est présentement en cours³³.

Discussion

Le patient présenté est gravement atteint de PRR, comme en témoignent le recours à la chirurgie toutes les six à huit semaines et la progression de la maladie, qui a atteint les poumons. Un traitement adjuvant à la chirurgie est indiqué dans les deux cas³. Notons que le patient est porteur du sous-type 11 du virus du papillome humain et que tous les individus ayant eu une dissémination pulmonaire étaient atteints de ce même sous-type dans l'étude de Gerein et coll⁸. L'interféron-alpha a ici été utilisé en première intention pharmacologique. Le patient a subi plusieurs effets indésirables de ce médicament, notamment la perte d'appétit, la dépression et une importante fatigue^{1,3}. Ces effets ont été suffisamment intolérables pour qu'il décide de mettre un terme à sa thérapie, qui avait pourtant démontré une certaine efficacité, objectivée par une diminution de la fréquence des chirurgies.

Le cidofovir intraveineux utilisé par la suite semble avoir été efficace et mieux toléré que l'interféron-alpha. Aucune donnée probante de néphrotoxicité, principal effet indésirable limitant l'utilisation du cidofovir³⁴, n'a été enregistrée. Cependant, on note une résurgence des lésions à l'arrêt du traitement. Le traitement au cidofovir intralésionnel n'a pas été tenté, probablement à cause du nombre important d'excroissances. Il est par ailleurs difficile de se positionner quant à l'efficacité du cidofovir en nébulisation dans ce cas particulier, en raison de la brièveté de son utilisation et des complications concomitantes causées par la surinfection du tuteur métallique.

On ignore si le diabète de type 1 dont souffre le patient est lié à la médication, puisqu'il s'est manifesté plusieurs mois après l'arrêt de l'interféron-alpha et que la littérature médicale n'a jamais fait état d'une quelconque association entre le cidofovir et cet effet indésirable¹⁷. Le diagnostic d'asthme est quant à lui survenu quelques mois à peine après la mention au dossier de l'atteinte du parenchyme pulmonaire. Une étude de cohorte rétrospective publiée récemment observe un lien entre l'asthme et la présence d'une PRR à caractère agressif³⁵. Le patient n'a pas reçu de traitements adjuvants, comme l'indole-3-carbinol ou le célécoxib, qui sont parfois utilisés de façon complémentaire à l'interféron-alpha ou au cidofovir, malgré des données probantes restreintes. Finalement, on note que l'évolution de la maladie est marquée de plusieurs complications respiratoires ayant nécessité des

hospitalisations, ce qui souligne le caractère imprévisible et incurable de la PRR³.

Conclusion

La PRR est une affection virale due au virus du papillome humain caractérisée par la présence d'excroissances sur les voies respiratoires. Cette maladie demeure pour le moment incurable, et son évolution est grandement variable. Le cas clinique discuté représente une forme particulièrement agressive de PRR, dont la progression atteint les poumons. Il témoigne des difficultés que posent en pratique les multiples récurrences et les diverses complications qui s'ensuivent. Différentes modalités adjuvantes à la chirurgie ont été proposées pour les cas graves, avec des résultats mitigés. Étant donné la faible prévalence de la PRR, la plupart des données probantes proviennent d'études de piètre qualité méthodologique. Le cidofovir, administré par voie intralésionnelle ou intraveineuse, est généralement l'option thérapeutique privilégiée, malgré la présence de résultats contradictoires quant à son efficacité. L'interféron-alpha est également employé, mais ses effets indésirables limitent son utilisation. Les autres options mentionnées ont fait l'objet de publications limitées. Finalement, la vaccination contre le virus du papillome humain devrait permettre, dans les prochaines décennies, de réduire la prévalence de la PRR.

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflit d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

Nous désirons remercier le Dr Eric Forget, pneumologue au Centre de santé et de services sociaux de Gatineau, pour la relecture de cet article. Une autorisation écrite a été obtenue de la personne remerciée.

Références

1. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope* 2008;118:1236-47.
2. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450-4.
3. Gallagher TQ, Derkay CS. Pharmacotherapy of recurrent respiratory papillomatosis: an expert opinion. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:645-55.
4. Harris K, Chalhoub M. Tracheal papillomatosis: what do we know so far? *Chron Respir Dis* 2011;8:233-5.
5. Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:580-3.
6. Syrjanen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* 2010;118:494-509.
7. Restrepo CS, Chen MM, Martinez-Jimenez S, Carrillo J, Restrepo C. Chest neoplasms with infectious etiologies. *World J Radiol* 2011;3:279-88.
8. Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Draf W, Schirren J. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:392-4.
9. Kiverniti E, Sevdalis N, Rachmanidou-Doran A. A systematic review on recurrent respiratory papillomatosis: clinical effect and duration of benefit of different treatment modalities. *Oncol Rev* 2010;4:35-42.
10. Preuss SF, Klussmann JP, Jungehulsing M, Eckel HE, Guntinas-Lichius O, Damm M. Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol* 2007;127:1196-201.
11. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:147-51.
12. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. Americans Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1039-42.
13. Wierzbicka M, Jackowska J, Bartochowska A, Józefiak A, Szyfter W, Kedzia W. Effectiveness of cidofovir intralésional treatment in recurrent

- respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2011;268:1305-11.
14. Chadha NK, James AL. Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English-language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:863-9.
 15. McMurray JS, Connor N, Ford CN. Cidofovir efficacy in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2008;117:477-83.
 16. Ksiazek J, Prager JD, Sun GH, Wood RE, Arjmand EM. Inhaled cidofovir as an adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:639-41.
 17. Micromedex Healthcare series. Monographie du cidofovir. Thomson Micromedex, 1974-2012. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 21 avril 2012).
 18. Wu R, Abramson AL, Shikowitz MJ, Dannenberg AJ, Steinberg BM. Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 expression is mediated through phosphatidylinositol-3 kinase, not mitogen-activated protein/extracellular signal-regulated kinase kinase, in recurrent respiratory papillomas. *Clin Cancer Res* 2005;11:6155-61.
 19. Limsukon A, Susanto I, Hoo GW, Dubinett SM, Batra RK. Regression of recurrent respiratory papillomatosis with celecoxib and erlotinib combination therapy. *Chest* 2009;136:924-6.
 20. Bettie M. Steinberg, Ph.D. A multicentered randomized study of celebrex (Celecoxib) in patients with recurrent respiratory papillomatosis. Feinstein Institute for Medical Research. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00571701. [en ligne] <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00571701?term=NCT00571701&rank=1> (site visité le 21 avril 2012).
 21. Kiroglu M, Cetik F, Soyulu L, Abedi A, Aydogan B, Akcali C et coll. Acyclovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary report. *Am J Otolaryngol* 1994;15:212-4.
 22. Micromedex Healthcare series. Monographie de l'acyclovir. Thomson Micromedex, 1974-2012. [en ligne] <http://www.thomsonhc.com> (site visité le 21 avril 2012).
 23. Rosen CA, Bryson PC. Indole-3-carbinol for recurrent respiratory papillomatosis: long-term results. *J Voice* 2004;18:248-53.
 24. McGlennen RC, Adams GL, Lewis CM, Faras AJ, Ostrow RS. Pilot trial of ribavirin for the treatment of laryngeal papillomatosis. *Head Neck* 1993;15:504-13.
 25. Eicher SA, Taylor-Cooley LD, Donovan DT. Isotretinoin therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:405-9.
 26. Osborne C, LeBoeuf H, Jones DV Jr. Isotretinoin in respiratory papillomatosis. *Ann Intern Med* 2000;132:1007.
 27. Avidano MA, Singleton GT. Adjuvant drug strategies in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:197-202.
 28. Bell R, Hong WK, Itri LM, McDonald G, Strong MS. The use of cis-retinoic acid in recurrent respiratory papillomatosis of the larynx: a randomized pilot study. *Am J Otolaryngol* 1988;9:161-4.
 29. Pignatari SS, Liriano RY, Avelino MA, Testa JR, Fujita R, De Marco EK. Gastroesophageal reflux in patients with recurrent laryngeal papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007;73:210-4.
 30. Borkowski G, Sommer P, Stark T, Sudhoff H, Luckhaupt H. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999;256:370-2.
 31. McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69:597-605.
 32. Ministère de la santé et des services sociaux. Protocole d'immunisation du Québec. [en ligne] <http://msssa4.msss.gouv.qc.ca/fr/document/publication.nsf/0/6335dde40226af59852575cc0048804d?OpenDocument> (site visité le 21 avril 2012).
 33. Troy D. Scheidt, M.D. Therapeutic Treatment With Human Papillomavirus Quadrivalent Vaccine for Recurrent Respiratory Papillomatosis. University of Missouri-Columbia. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT00829608 [en ligne]. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00829608?term=NCT00829608&rank=1> (site visité le 21 avril 2012).
 34. Lea AP, Bryson HM. Cidofovir. *Drugs* 1996;52:225-30.
 35. Robb PK Jr, Weinberger PM, Perakis H, Li A, Klein AM, Johns MM et coll. Association of asthma with clinically aggressive recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;137:368-72.

Abstract

A case of recurrent respiratory papillomatosis

Objective: To describe a clinical case of recurrent respiratory papillomatosis and to discuss the adjuvant treatment strategies that have been studied for this indication.

Case summary: The case presented is that of a young man with a diagnosis of recurrent respiratory papillomatosis at the age of 7 years. Despite the use of interferon-alpha, progression was observed when the pulmonary parenchyma was affected at the age of 24 years. A partial response was then observed after using intravenous and nebulized cidofovir. Many complications related to the disease and to the different treatments were observed.

Discussion: Recurrent respiratory papillomatosis is a chronic infection characterized by the growth of tumors in the respiratory tract caused by the human papilloma virus. Disseminated or rapidly evolving lesions can be treated in various ways in combination with surgery. Cidofovir is most often used, despite contradicting data with regard to its efficacy. Due to the many side effects of interferon-alpha, it is progressively less used. Celecoxib, indole-3-carbinol, acyclovir, ribavirin, retinoids and antacids have been used in some case-series. In the future, vaccination against human papilloma virus represents an interesting therapeutic option.

Conclusion: Studies regarding the efficacy of various adjuvant treatments are limited mostly to case reports or case series. Cidofovir remains the most frequently cited therapeutic option.

Key words: Cidofovir, human papilloma virus, interferon-alpha, papilloma, recurrent respiratory papillomatosis