

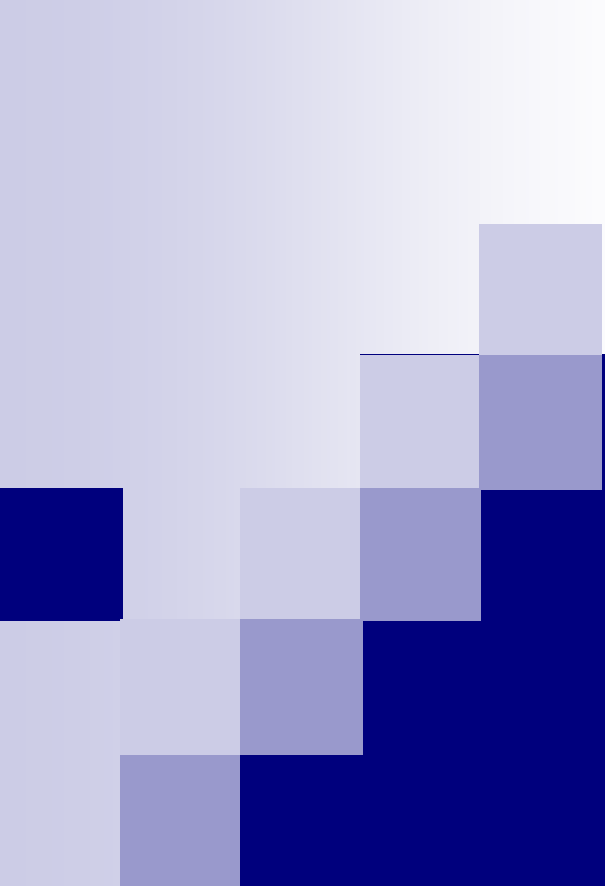


ATTEINTES CUTANÉES LIÉES À HTLV-1

Etude rétrospective, service de
Dermatologie (Pr Couppié) du centre
hospitalier de Cayenne, Guyane française

Carine Belzunce

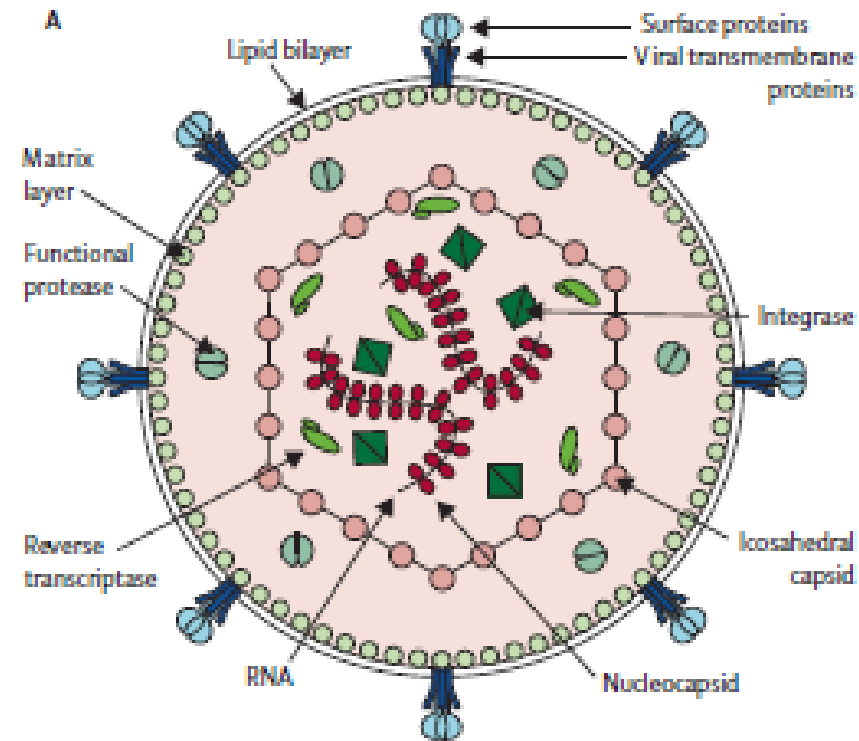
Commission interrégionale du DES de médecine interne – 04/10/2010



Présentation de l'infection par l'HTLV-1

Le virus

- *Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1*
- Premier onco-rétrovirus chez l'homme
- Découverte récente en 1980
- Virus à ARN (deux brins monocaténares)
- Particularité : génome très stable
- Cellules cibles : lymphocytes CD4+
- Intégration dans le génome sous forme de provirus



Représentation schématique de la structure et de la composition d'une particule d'HTLV-1 mature.

D'après Verdonck et al. Human T-lymphotropic virus 1 : recent knowledge about an ancient infection. Lancet Infect Dis 2007; 7:266-81.

Epidémiologie

- 15 à 25 millions de personnes infectées.
- Japon, Afrique tropicale, Caraïbes et alentours, Moyen-Orient, Mélanésie.
- 4 sous-types moléculaires décrits :
 - A cosmopolite, B Afrique centrale ; C Mélanésie ; D Afrique centrale-Pygmées
- Séroprévalence la plus haute chez les femmes après 40 ans.
- Particularité : existence de foyers de forte endémie au contact de foyers de faible endémie.

En Guyane française



- Le plus grand département français
- 85 000 km², 96% de forêt
- 208 171 habitants, nombreuses ethnies.
- HTLV-1 : sous-type A
- Forte endémie chez les Noirs marrons : prévalence jusqu'à 40% chez les femmes de plus de 50 ans .

Carte de la Guyane française.

D'après le lien internet www.vf-air.com/Guyane.jpg



Modes de transmission

- Via les cellules lymphoïdes infectées (provirus)
- Interhumaine, difficile : nécessite des contacts répétés
- D'une mère à l'enfant, par allaitement prolongé > 6 mois
- Par voie sexuelle, d'homme à femme +++
- Par voie sanguine (transfusion et toxicomanie intraveineuse)

Modes de diagnostic

- Sérodiagnostic (réalisable en routine) :
 - Dépistage ELISA
 - Suivi d'un test de confirmation par western blot.
 - (Test d'agglutination de particules passives)

- Mise en évidence directe du virus (laboratoires spécialisés) : faible taux de cellules infectées circulantes
 - Amplification génique par PCR+++ : qualitative, ou quantitative (ADN proviral)
 - Mise en culture, et révélation par immunofluorescence directe ou indirecte.
 - Hybridation in situ.

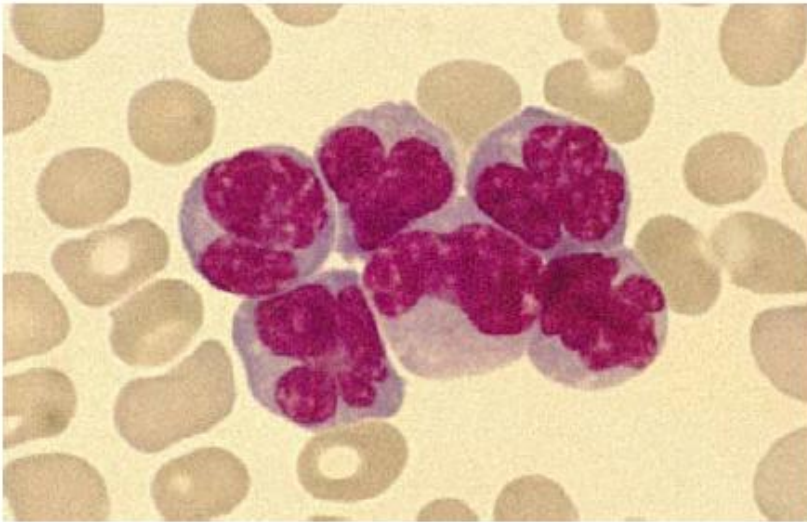
Pathogénicité

- Pathologies dont l'association causale a été prouvée ou est admise comme très probable :
 - Les leucémies/lymphomes T de l'adulte (ATLL).
 - Les pathologies dites « inflammatoires » : paraparésie spastique tropicale/myelopathie associée à l'HTLV-1 (TSP/HAM) ++
 - Les complications infectieuses (ATLL+++): gale et anguillulose; tuberculose et lèpre.
 - *L'Infective Dermatitis.*
- Seuls 3 à 6% des HTLV-1 présenteront une maladie grave (neurologique ou hématologique)

ATLL

- Adulte 40/60 ans, prédominance masculine, transmission par l'allaitement +++
- 1 à 5 % des sujets infectés par HTLV-1
- Plusieurs formes (classification de Shimoyama):
 - Aigue : rapidement mortelle en quelques mois
 - Leucémie (50-60 %)
 - Lymphome (25%)
 - Chronique : atteinte ganglionnaire, hépatosplénique et cutanée; hyperlymphocytose modérée. Médiane de survie 24 mois.
 - *Smoldering* : lésions cutanées; lymphocytose totale normale avec plus de 5 % de cellules anormales.

ATLL (2)



« Cellules en trèfle » sur un frottis sanguin d'ATLL.

D'après Gessain A. Retrovirus humains HTLV-1 et HTLV-2.
EMC, Maladies infectieuses, 2004; 8-050-D-10

- Diagnostic formel : mise en évidence de l'intégration clonale du virus dans les cellules tumorales (*Southern blot*).
- Traitement standard décevant : survie à 4 ans de 10%.
 - Autres possibilités : IFN α + zidovudine; chimiothérapie intensive ; allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
 - Traitements à l'étude (dérivés de l'arsenic, anticorps monoclonaux,...)

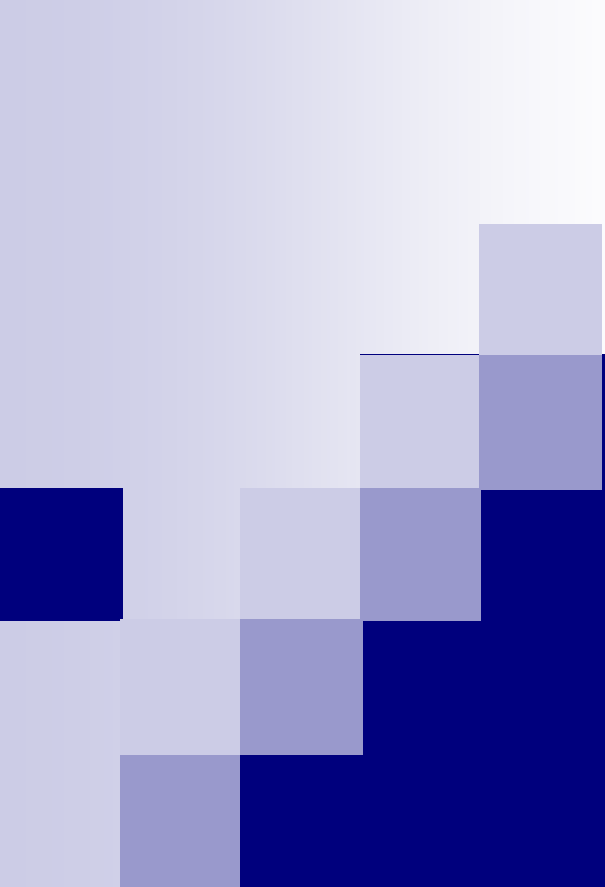
TSP/HAM

- Adulte 40/50 ans, prédominance féminine, transmission par voie sexuelle, transfusionnelle.
- 0,3 à 4 % des sujets infectés par HTLV-1
- Paraparésie ou paraplégie spastique, pyramidale; signes sensitifs modérés; rares atteintes périphériques.
- Diagnostic : examens complémentaires (LCR, IRM, Biopsie moëlle,...) + sérologie HTLV-1+/- charge provirale.
- Traitement décevant au long terme. Aucune preuve d'une réelle efficacité, sauf les interférons (à court terme)
- Pronostic : 50% de patients grabataires après 10 ans d'évolution.



Traitement préventif

- L'arrêt ou la diminution de la durée de l'allaitement des enfants nés de mères séropositives pour l'HTLV-1 (impossible dans certaines zones de forte endémie).
- L'utilisation de préservatifs.
- Le dépistage systématique des donneurs de sang (et en France : lactariums et dons d'organes).
- Vaccination?



Atteintes cutanées dans le service de dermatologie du CH de Cayenne

Les patients

- Sélectionnés via les photographies réalisées et archivées dans le service de dermatologie du CH de Cayenne (Pr Couppie)
- 17 patients suivis entre 1991 et 2009, dont 6 avec absence de dossiers.
- 11 patients :
 - Atteintes cutanées d'un ATLL : 5 cas.
 - Atteintes liées à une susceptibilité infectieuse (dermatophyties, gale) : 4 cas.
 - *Infective Dermatitis* : 2 cas.

Cas	Sexe	Date diagnostic HTLV-I	Age au Diagnostic (ans)	Mode de diagnostic	Statut VIH	Type atteinte cutanée	Délai d'apparition
1	F	01/01/1992	59	ATLL smoldering	N	Atteinte ATLL acutisé	+ 11 ans
2	F	17/12/1997	8	<i>Infective Dermatitis</i>	NR	<i>Infective Dermatitis</i>	0
3	M	22/09/1999	38	Dermatophytie récidivante	N	Dermatophytie	- 4 ans
4	F	19/04/2001	71	Gale norvégienne Dermatophytie	NR	Gale norvegienne Dermatophytie	0
5	M	01/01/2001	61	Paraparésie spastique tropicale	N	Atteinte ATLL	+ 7 ans
6	M	23/04/2007	27	ATLL Dermatophytie	N	Dermatophytie cutanée et unguéale	0
7	F	01/01/2007	47	ATLL	NR	Atteinte ATLL	0
8	M	01/07/2008	58	ATLL	N	Atteinte ATLL	+ 8 mois
9	M	28/02/2009	42	ATLL Dermatophytie	NR	Dermatophytie	0
10	M	01/03/2009	14	<i>Infective Dermatitis</i>	NR	<i>Infective Dermatitis</i>	0
11	M	01/03/2008	41	ATLL	N	Atteinte ATLL	+ 15 mois

Description des 11 cas du service de dermatologie du CH de Cayenne (Pr Couppe).

Atteintes cutanées des ATLL

Ca	Atteinte shématologique	Lésions cutanées	Hyper Ca	Diagnostic	Traitement	Devenir
1	Lymphome <i>smoldering</i> en acuitisation	Lésions érythémateuses prédominant aux plis et en péri-buccal.	N	Anapath 1992 ? 2005 : infiltrat lymphocytaire T CD8 Immunophénotypage	Vépéside Puis Interferon + Combivir	Rémission prolongée
5	Lymphome (<i>smoldering</i> ?)	Papules hyperpigmentées squameuses du tronc et des membres	N	Anapath : infiltrat lymphocytaire T (type ?)	Symptomatique	Décès rapide (abcès Pulmonaire à actinomycète)
7	Leucémie	Eruption nodulaire diffuse	O	Immunophénotypage prolymphocytes T 7.100 L, 75% C.ATLL	2 cures de CHOP	Perdue de vue
8	Leucémie	Nodules sous-cutanées des avant-bras et jambes, du visage	O	Immunophénotypage 19.000 L, 34% C.ATLL	Combivir + Interféron + Etoposide (2008) CHOP (2009)	EVASAN Paris 17 mois après le dg
11	Leucémie	Erythrodermie, placard lichénifié desquamant	O	Immunophénotypage 81.000 L, 80% C.ATLL	Vépéside 2008 CHOP 2009, CHOP 2010	Rémission ; (en cours)

Description des cas d'ATLL



Cas 1 : érythème
péribuccal au cours
d'un ATLL
smoldering en
acuitisation



Cas 5 : papules
hyperpigmentées
du tronc (lymphome
ATL)





Cas 7 : éruption nodulaire du tronc
(leucémie ATL)



Cas 8 : lésions nodulaires des extrémités (leucémie ATL)





Cas 11 : placard dorsal lichénifié et desquamant
(leucémie ATL)

Atteintes infectieuses

Cas	Dermatophytie				Gale
	Siège	Caractère	Germe	ATLL	-
3	Ongles mains Thorax, bras	Récidivant	<i>Trichophyton rubrum</i>	N	-
4	Etendue	-	<i>Trichophyton tonsurans</i>	N	Norvégienne
6	Ongles mains	-	-	O	-
9	Etendue	-	-	O	-

Description des cas de dermatophyties et gale



Cas 3 : dermatophytie
récidivante cutanée
(axillaire) et unguéale
(mains)





Cas 6 : dermatophytie
unguéale (mains)



Cas 9 : large dermatophytie
du bras

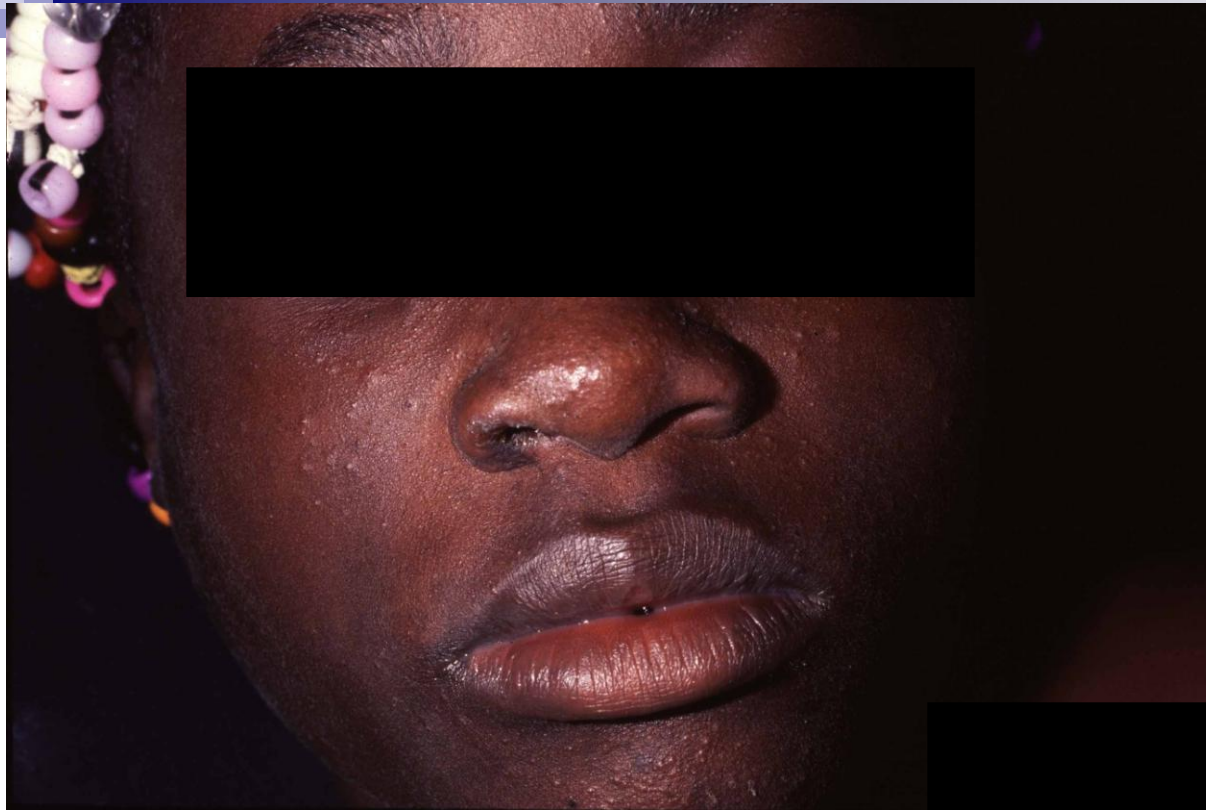


Cas 4 : gale norvégienne du siège

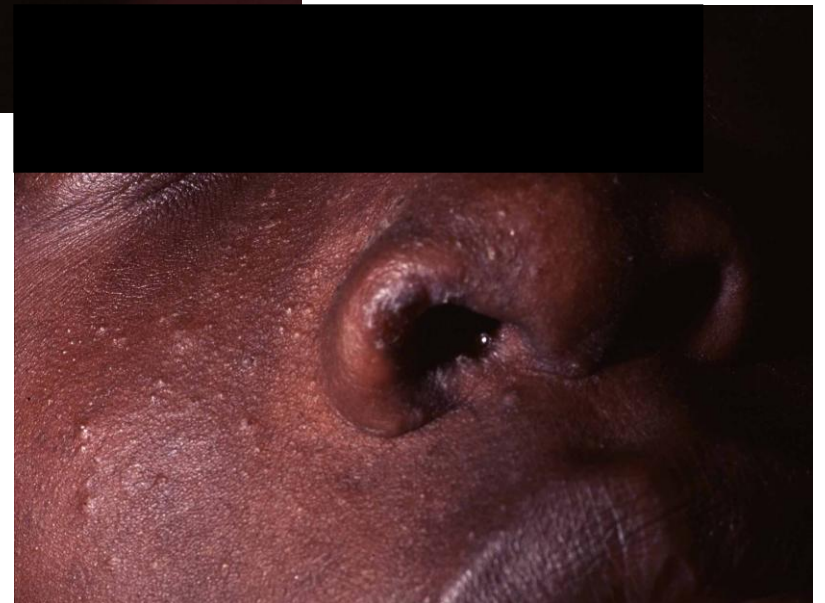


2 Cas d'*Infective dermatitis* (ID)

- Cas 2 et 10 : enfants de 8 et 14 ans.
 - Cas 2 bien documenté : 1^{er} cas décrit en Guyane en 1997
 - Cas 10 : peu d'informations. Evacuation sanitaire rapide à Paris sur leucémie aigue de type T. Lésions d'ID « évocatrices ».



Cas 2 : *Infective dermatitis*



Infective dermatitis

- Décrite par Sweet en 1966; association HTLV-1 en 1990
- Enfants+++ :
 - ☐ « Prurigo du visage »
 - ☐ Eruption papuleuse généralisée
 - ☐ Rhinorrhée chronique
- Présence d'un pyogène; réponse aux antibiotiques avec récurrence rapide.
- Histologie aspécifique.
- Pronostic : diminution des poussées; risque ATLL
- Antibioprophylaxie au long cours par Bactrim®

Major*

1. Eczema of scalp, axillae and groin, external ear and retroauricular areas, eyelid margins, paranasal skin, and/or neck
2. Chronic watery nasal discharge without other signs of rhinitis and/or crusting of the anterior nares
3. Chronic relapsing dermatitis with prompt response to appropriate therapy but prompt recurrence on withdrawal of use of antibiotics
4. Usual onset in early childhood
5. Human T-lymphotrophic virus type I antibody seropositivity

Minor or less specific

Positive cultures for *Staphylococcus aureus* and/or β -hemolytic streptococci from the skin or anterior nares
Generalized fine papular rash (in most severe cases)
Generalized lymphadenopathy with dermatopathic lymphadenitis
Anemia
Elevated erythrocyte sedimentation rate
Hyperimmunoglobulinemia (IgD and IgE)
Elevated CD4 count, CD8 count, and CD4/CD8 ratio

Caractéristiques pour le diagnostic d'ID

D'après La Grenade et al. Clinical, pathologic, and immunologic features of human T-lymphotropic virus type I-associated infective dermatitis in children. Arch Dermatol 1998; 134:439-444.

Peau et HTLV-1

- Profil particulier des souches dermatropes ?
- ATLL et atteintes cutanées :
 - 43 à 72% des ATLL; souvent révélatrices
 - Lésions polymorphes : éruptions maculo-papulaires, nodules, plaques infiltrées, érythémateuses ou violacées, érythrodermie.
 - Histologie : infiltration à lymphocytes T variable.
Epidermotropisme
- ID :
 - Descriptions de cas en zones de forte endémie virale.
 - Associations avec ATLL ou TSP/HAM

Peau et HTLV-1 (2)

- Infections : liées à l'immunodépression induite
 - Gale : norvégienne; formes récidivantes ou résistantes; association ATLL +++.
 - Dermatophytie : souvent non diagnostiqué.
- Autres :
 - TSP/HAM : xérose, candidose cutanée, érythème palmaire.
 - Infections : lèpre (controversé)
 - Xérose cutanée très fréquente

Notre étude : 11 cas

- Intérêt : tableaux cliniques visuels évocateurs d'HTLV-1
- Trois Noirs marrons sur les 5 dossiers renseignés
- Nette prédominance d'ATLL; lésions cutanées élémentaires les plus communes.
- Cas particuliers :
 - Cas 5 : association ATLL + TSP/HAM
 - Cas 1 : syndrome de Sweet
 - Cas 3 : lèpre lépromateuse
- Limites :
 - Absence de recueil exhaustif des patients => mode de stockage des dossiers
 - Manque d'informations +++ => absence d'hémato-oncologie, absence de laboratoire spécialisé, population peu médicalisée, barrière de la langue

Conclusion

- Méconnaissance de L'HTLV-1 : peu transmissible, rares évolutions vers une maladie sévère
- Mais, prévalence stable, et certains tableaux liés à ce virus restent très sévères :
 - pronostic vital de l'infection HTLV-1 lié à l'ATLL; à évoquer en zone d'endémie+++
 - pronostic fonctionnel lié à la TSP/HAM.
- Atteinte cutanée = mode fréquent de diagnostic d'infection à HTLV-1 + tissu facilement accessible à l'analyse pour le diagnostic (ATLL).
- Ces différents tableaux cliniques à présentation cutanée doivent être connus, car ils sont faciles à détecter, et permettent de dépister au plus tôt cette infection, et ses éventuelles formes sévères.