

LES LEUCEMIES/LYMPHOMES T DE L'ADULTE AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE ARISTIDE LE DANTEC /DAKAR (A PROPOS DE 8 CAS)

P DIOUSSÉ¹, NB SECK², M NDIAYE², A DIOP³, M DIALLO², BA DIATTA², F LY³, SO NIANG², MT DIENG², A KANE²

RESUME

Introduction : La leucémie/lymphome à cellule T de l'adulte ou adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de lymphocytes T matures due au virus T lymphotrope humain de type 1 ou human T Lymphoma virus type 1 (HTLV1). Au Sénégal, la prévalence du HTLV1 est estimée à 0,74% de la population générale.

Objectif : l'objectif était de décrire les leucémies/lymphomes à cellules T de l'adulte dans leurs aspects cliniques, biologiques, anatomopathologiques au centre hospitalier universitaire Aristide Le Dantec (CHU ALD).

Matériel et méthodes: Il s'agissait d'une étude rétrospective menée de 2 ans (2010-2012).

Résultats : Huit dossiers étaient étudiés. La moyenne d'âge était de 40 ans avec un sex-ratio F/H de 0,6. Les circonstances de découverte étaient dermatologiques dans 7 cas. L'érythrodermie était retrouvée dans 4 cas. Les formes lymphomateuses étaient observées chez 7 patients. L'hyperleucocytose était retrouvée dans 4 cas. La calcémie était normale chez 4 patients, le taux de LDH élevé dans 7 cas. La sérologie HTLV était positive chez tous les patients. La sérologie rétrovirale était négative dans 6 cas. Le traitement était à base de méthotrexate et de prednisone dans 4 cas. L'évolution notait 4 décès. Les complications étaient la gale crouteuse dans 3 cas.

Conclusion : l'ATL est une réalité dermatologique et hématologique au Sénégal. La rareté des études doit inciter à effectuer les travaux multicentriques afin d'évaluer la prévalence de l'affection dans notre pays.

Mots-clés : Lymphome à cellule T de l'adulte, HTLV, Dakar, Sénégal.

ABSTRACT

LEUKEMIA / LYMPHOMA ADULT T AT THE UNIVERSITY HOSPITAL ARISTIDE LE DANTEC / DAKAR (ABOUT 8 CASES)

Introduction : Adult T-cell lymphomas / leukemia (ATL) is a blood cancer which is characterized by monoclonal proliferation of mature T cells due to the infection by the human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1). The estimated prevalence of Adult T-cell lymphomas / leukemia in general population in Senegal is about 0.74%.

Objective: Overview of clinical, biological and histopathologic features of adult T-cell lymphomas / leukemia in Aristide Le Dantec university hospital (CHU ALD) in Dakar, Senegal.

Methodology: it was a 2 years retrospective study (2010-2012).

Results: Eight cases were studied. The average of age was 40 years with a woman to man sex ratio of 0.6. Dermatologic manifestations set up the presenting feature in 7 cases. Erythroderma was the most common (4 cases). Lymph node involvement was revealed in 7 patients. Leukocytosis was found in 4 cases. Serum calcium was normal in 4 patients, high LDH levels in 7 cases. HTLV serology was positive in all patients. HIV serology was negative in 6 cases. For patients were treated with methotrexate and prednisone. 4 patient were expired and infection with crusted (Norwegian) scabies complicated the disease course in 3 patients

Conclusion: ATL is a real dermatological and hematological entity in Senegal. The lack of sufficient study is a prompt for multicenter studies performing in order to assess the prevalence of the ATL in our country.

Keywords: Adult cell lymphoma T, HTLV, Dakar, Senegal

1- Service de Dermatologie-Vénérologie, Hôpital régional de Thiès, UFR santé, Université de Thiès, Sénégal.

2- Service de Dermatologie-Vénérologie, Hôpital Aristide Le Dantec, Université Cheikh Anta Diop Dakar, Sénégal ;

3- Service de Dermatologie-Vénérologie, Institut d'hygiène sociale de Dakar, Sénégal ;

Auteur correspondant : Dr Pauline Dioussé, BP : 34 A Thiès, Sénégal, Tél : 00 221 77 646 36 47, E-mail : paudiousse@yahoo.fr

INTRODUCTION

La leucémie/lymphome à cellule T de l'adulte ou adult T cell leukemia/lymphoma (ATL) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération monoclonale de lymphocytes T matures due au virus T lymphotrope humain de type 1 ou human T Lymphoma virus type 1 (HTLV1). Les principales lésions dermatologiques décrites au cours de celles-ci sont l'érythrodermie, les lésions papulo-nodulaires « mycosis fongoïde-like » [1,2]. La prévalence de l'infection à HTLV1 semble plus importante au Japon et dans les caraïbes qu'ailleurs [3]. En Afrique, la séroprévalence est difficile à estimer du fait de la rareté des études [4]. Au Sénégal, l'infection à HTLV1 est estimée à 0,74% de la population générale. Nous rapportons 8 observations d'ATL associées à une sérologie HTLV1/2 positive.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

L'étude était menée dans le service de dermatologie et le service d'hématologie clinique du CHU Aristide Le Dantec. Il s'agissait d'une étude rétrospective menée de 2010 à 2012. Le diagnostic était retenu devant des signes cliniques et biologiques évocateurs associés à une sérologie HTLV1/2 positive. La distinction des différentes formes reposait sur la confrontation des arguments cliniques, biologiques et histologiques cutanés et/ou ganglionnaires. Les données étaient recueillies, présentées sous forme de résumé des observations et analysées par Microsoft Excel version 2007.

RÉSULTATS

Epidémiologie

Nous avons colligés 8 cas. La moyenne d'âge était de 40 ans avec [22 ans-78 ans]. Il y avait 3 hommes et 5 femmes. Quatre patients venaient de Dakar, 3 de Ziguinchor (sud du Sénégal) et 1 de Fatick (centre du Sénégal).

- Clinique

O b - serva - tions	Signes dermatologiques	Signes extra dermatologiques	Formes cliniques
1	Syndrome érythrodermique sec	Absents	Lymphomateuse
2	Syndrome érythrodermique sec Pachyonychie diffuse	Macropolyadénopathies Splénomégalie Altération de l'état général	Lymphomateuse
3	Syndrome érythrodermique sec Nodules angioma-teux Kératodermie palmo plantaire	Macropolyadénopathies Splénomégalie Hépatomégalie Altération de l'état général	Leucémique aigue
4	Syndrome érythrodermique sec (Figure 1)	Macropolyadénopathies Hépatosplénomégalie Altération de l'état général	Lymphomateuse
5	Lésions tumorales diffuses (Figure 2)	Macropolyadénopathies Altération de l'état général	Lymphomateuse
6	Lésions ichtyosiformes des membres	Polyadénopathies Splénomégalie Altération de l'état général	Lymphomateuse
7	Absents	Macropolyadénopathies Altération de l'état général	Lymphomateuse
8	Macules hypochromiques squameuses et prurigineuses	Splénomégalie Pâleur des muqueuses	Lymphomateuse

- Para-clinique

L'hyperleucocytose était retrouvée dans 4 cas. Les lymphocytes atypiques circulants étaient présents dans 5 cas, absents dans 1 cas. La calcémie était normale chez 4 patients, elle n'a pas été faite chez les autres patients. Le taux de lactico-déshydrogénase (LDH) était élevé chez 7 patients. La sérologie HTLV 1/2 était positive chez tous les patients. La sérologie rétrovirale était négative dans 6 cas, les autres patients n'étaient pas testés.

L'histologie cutanée était à type d'infiltrat dermique épidermotrope de lymphocytes atypiques dans 6 cas, dans un cas elle n'était pas contributive et chez un patient l'histologie n'avait pas été faite.

Dans le bilan d'extension, un envahissement médullaire était retrouvé chez 3 patients, des adénopathies abdominales dans 3 cas et une splénomégalie dans 2 cas.

- Traitement/ Evolution

Le traitement était à base de méthotrexate et de prednisone dans 4 cas, 2 patients avaient reçu 8 cures de cyclophosphamide, doxorubicine, oncovin, prednisone (CHOP).

L'évolution notait 4 décès et 3 cas de perdus de vue. Les complications étaient la gale crouteuse chez 3 patients, la tuberculose ganglionnaire et pulmonaire dans un cas.



Figure 1 : Syndrome érythrodermique sec avec aspect hyperpigmenté correspondant au patient de l'observation 4.



Figure 2 : Lésions tumorales diffuses correspondant au patient de l'observation 5

DISCUSSION

Au Sénégal, la prévalence du virus HTLV est estimée à 0,74% [5]. Environ 2,5% des sujets infectés par le HTLV développeraient l'ATL [6]. La rareté des cas pourrait s'expliquer par le fait que c'est une affection peu connue des praticiens et les moyens de diagnostic dont la sérologie HTLV et l'histologie sont difficilement accessibles. L'âge moyen au diagnostic de l'ATL est estimé à environ 57 ans par plusieurs études japonaises [7] avec des extrêmes allant de 29 à 92 ans [8]. L'âge de diagnostic de nos patients allait de 22 à 72 ans. Ces données montrent que les ATL peuvent survenir à tout âge chez l'adulte. Dans notre échantillon, une légère prédominance féminine a été trouvée 5/8, mais plusieurs études sont en faveur d'une prédominance masculine [9]. La faible taille de l'échantillon est probablement en cause dans cette divergence de résultats. Le sud de Sénégal est une zone connue pour la forte séroprévalence du virus HTLV1. Elle y est de 2% [5], soit deux fois plus important que sur le reste du territoire sénégalais. Trois de nos patients sont originaire de cette zone. Ces résultats reflètent la superposition géographique de la répartition géographique de l'ATL.

Les circonstances de découverte dermatologiques étaient observées chez 7 patients étudiés. Les lésions cutanées seraient présentes au cours des ATL dans 38,9% des cas [8]. L'importance des lésions cutanées observées pourraient s'expliquer d'une part par le fait que 5 patients ont été recrutés au service de dermatologie du CHU ALD. D'autre part par le fait que la survenue de lésions dermatologiques au cours du lymphome est un élément évocateur d'ATL incitant à réaliser la sérologie HTLV. Les lésions cutanées à type d'érythrodermie étaient les plus fréquentes dans notre étude. Elle était retrouvée chez 4 patients. Elle est décrite au cours des ATL. Les autres lésions cutanées observées que sont les lésions papulo-nodulaires (mycosis fungoïde-like) et les lésions ichtyosiques ont été également rapportées dans la littérature [2]. Selon des études menées en Grande Bretagne, il est possible de rencontrer des lymphomes ATL à localisation strictement cutanée et que ces formes auraient un meilleur pronostic que les lymphomes ATL classiques [10].

Les signes extra dermatologiques étaient quasi-constants, observés chez 7 patients. Ils sont dominés par les lymphadénopathies présentes dans 7 cas. Les adénopathies sont très fréquentes au cours de l'ATL [3] et constituent un élément important du diagnostic des ATL dans les formes lymphodémateuses [8]. Leur présence ne peut être totalement imputée aux lymphomes en l'absence d'histologie ganglionnaire. La splénomégalie serait présente dans environ 50% des cas au cours de l'ATL [3] complétant avec les adénopathies le syndrome tumoral des hémopathies malignes. Dans notre étude, elle était présente dans

5 cas. Dans une étude menée au Japon, où 700 nouveaux cas sont recensés chaque année, la splénomégalie était présente dans 22% [8]. Cette disparité peut être expliquée par des particularités cliniques propres à certaines zones d'endémie mais aussi par la faible taille de l'échantillonnage.

Les formes lymphomateuses étaient prédominantes chez 7 patients. Dans la littérature, les formes lymphomateuses représentent 25%, les formes leucémiques aiguës 50% [11]. La prédominance des formes lymphomateuses dans notre étude pourrait s'expliquer par un sous diagnostic des formes leucémiques soit par faute de moyens diagnostiques ou par méconnaissance de cette pathologie peu étudiée en Afrique.

L'hypercalcémie paranéoplasique est retrouvée dans 50% des cas dans la littérature [12]. Le taux de LDH est égal à 3 fois la normale, une hyperleucocytose à profil leucémique avec prédominance lymphocytaire est souvent retrouvée dans les études [13]. Les lymphocytes circulants ont un aspect typique de lymphocytes en trèfle, au noyau folié et au cytoplasme basophile, intéressant une proportion variable de cellules dans certaines études [3,12].

La sérologie HTLV pratiquée dans notre pays repose sur la méthode ELISA qui est non discriminative, ne permettant pas de distinguer le HTLV1 du HTLV2. Cette différenciation est obtenue au western blot ou à la PCR à partir de l'ADN des lymphocytes ou à partir d'une biopsie. Il s'agit d'un examen complémentaire peu accessible aux moyens financiers des patients. Elle se pose la question à savoir si toutes les lésions rencontrées sont imputables au HTLV1. A ce jour, aucune étude n'a pu démontrer la pathogénicité du HTLV2 [14]. Le diagnostic absolu de l'ATL repose sur la mise en évidence d'une intégration clonale d'un ou de plusieurs provirus HTLV1 à l'intérieur des cellules tumorales quel que soit leurs origines : cutanées, leucémiques, ganglionnaires. Elle se fait soit par PCR soit par Southern Blot. Ce sont des techniques peu accessibles dans les pays en voie de développement comme le Sénégal.

Le caractère évolutif du processus tumoral avec envahissement médullaire était présent dans 3 cas. Cet envahissement médullaire serait présent chez 57% des patients présentant un ATL, toute forme anatomique confondue [9]. Ces résultats témoignent du caractère agressif des ATL. Mais dans notre contexte, ils peuvent s'expliquer par le retard diagnostique. Les polychimiothérapies donnent un taux de rémission complète de 40% et une survie globale à 3 ans de 24% dans les formes aiguës, lymphomateuses et chroniques. L'association interféron-zidovudine donne une survie globale de 50% à 5 ans sauf dans la forme lymphomateuse [9,12]. Sur les 8 patients, 3 seraient perdus de vue. Parmi les 5 régulièrement suivis 4 sont décédés, un seul est en rémission. La médiane de survie des ATL est estimée à 6 mois

dans les formes leucémiques et de 10 mois dans les formes lymphomateuses [15].

Des complications infectieuses étaient présentes dans 4/8 cas avec 3 cas de gale crouteuse et un cas de tuberculose ganglio-pulmonaire. Dans certaines zones d'endémie de l'infection à HTLV, la gale crouteuse est considérée comme un marqueur de l'infection mais aussi comme un élément prédictif de la survenue des ATL chez des sujets infectés à HTLV [16].

Conclusion: l'ATL est une réalité dermatologique et hématologique au Sénégal. La rareté des études doit inciter à effectuer les travaux multicentriques afin d'évaluer la prévalence de l'affection dans notre pays.

RÉFÉRENCES

- 1 Fouchard N, Mahe A, Huerre M et al. Cutaneous T cell lymphomas: mycosis fungoide, Sezary syndrome and HTLV1 associated adult T cell leukemia (ATL) in Mali, West Africa: a clinical, pathological and immunovirological study of 14 cases and a review of the African ATL cases. *Leukemia* 1998; 12: 578-585.
- 2 Thariat J Manifestations cutanées de la leucémie lymphome à HTLV1 à propos d'une observation. *Med Trop* 2001; 61: 173-176.
- 3 Verdonck K, Gonzalez E, Van Dooren S, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis*; 2007; 7: 266-281.
- 4 Hunsman G, Bayer H, Schneider J et al. antibodies to ATL/HTLV 1 in Africa. *Med Microbiol Immunol* 1984; 173: 167-170.
- 5 Gaye Diallo A. Le virus HTLV1: séro-épidémiologie et place dans les rétroviroses au Sénégal (étude portant sur 12500 prélèvements effectués de 1987 à 1991). Thèse de doctorat ès sciences pharmaceutiques. UCAD N°28, 1992.
- 6 Takatsuki K. Discovery of adult T-cell leukemia. *Retrovirology* 2005; 1176 p.
- 7 Lymphoma study group. Major prognostic factors of patients with adult T cell leukemia-lymphoma: a cooperative study. *Leukemia Research* 1991; 15: 81-90.
- 8 Shimoyama M. and members of The Lymphoma Study Group (1984-87) Diagnostic criteria and classification of clinical subtypes of ATL; a report from the lymphoma study group (1984-87). *British journal of haematology* 1991; 79: 428-437.
- 9 Gning SB, Fall B, Ba Fall K, Fall PD, Ndiaye B, Niang A et al. La leucémie à cellules T de l'adulte due au HTLV1: à propos de huit cas au Sénégal. *Hématologie* 2012; 18: 67-71.
- 10 Whittaker SJ, Rustin M, Levene G, et al. HTLV1 associated cutaneous disease: a clinicopathological and molecular study of patients from the UK *Br J Derm* 1993; 128: 483-492.
- 11 Plumelle Y, Panelatti G. La leucémie lymphoma T

de l'adulte lié au HTLV1 Rev Med Interne 2000; 21: 441- 442.

12 Bessis D, Manifestations dermatologiques des maladies infectieuses, métaboliques et toxiques, dermatologie et médecine. Paris-Springer Verlag, 2007 : 379 p.

13 Thariat J. Manifestations cutanées de la leucémie lymphome T à HTLV1 à propos d'une observation. Med Trop 2001 ; 61 : 173- 76.

14 Pasquier C. HTLV-1 : de l'épidémiologie moléculaire aux maladies. Med Trop 2004 ; 64 : 511-16.

15 Raphael M. Les leucémies/lymphomes à cellules T de l'adulte et autres hémopathies au cours de l'infection à HTLV1. Annales de médecine interne 1996 ; 147 : 582-87.

16 Del Giudice P ; Sainte Marie D, Gerard Y, Couppié P, Pradinaud R. Is Crusted (Norwegian) Scabies a marker of Adult T Cell Leukemia/ lymphoma in Human T Lymphotropic Virus Type I –Seropositive Patients? J Infect Dis 1997; 176: 1090-92.