

Nodules d'Orf et immunosuppression : rapport d'un cas et revue des thérapeutiques

Orf nodules and immunosuppression : a case report and review of therapeutics

M. de Vicq de Cumplich¹, R. Snoeck², U. Sass³, V. del Marmol¹ et H. Binet⁴

¹Service de Dermatologie, Hôpital Erasme, ULB, ²Institut Rega pour la Recherche médicale, KUL, Leuven, ³Service de Dermatologie, C.H.U. Saint-Pierre, ⁴Service de Dermatologie, H.I.S., Site Etterbeek-Ixelles

RESUME

Chez l'immunodéprimé, une infection à parapoxvirus peut être extensive, d'évolution nécrotique et récidivante.

Nous décrivons, ici, un cas de nodule d'Orf situé sur l'annulaire gauche d'une patiente âgée de 36 ans, greffée hépatique.

Une revue des cas de la littérature des infections parapox chez les patients immunodéprimés est présentée ainsi que les différentes options thérapeutiques.

Dans le cas de notre patiente, l'utilisation locale de cidofovir, à la concentration de 1 %, appliquée répétitivement (2 applications de 5 jours séparées de 9 jours) et associée à un traitement antiseptique de povidone iodine, a conduit sans toxicité à la guérison.

Nous discuterons des modalités d'utilisation topique de cidofovir.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 439-43

ABSTRACT

In immunocompromised patient, parapoxvirus infection can be extensively necrotic and recurrent evolution.

We describe a case of Orf nodule in a liver transplanted woman.

We will consider the therapeutic options in case of infections by parapox in immunosuppressive patients, as described in the medical literature.

In our specific case, local application of cidofovir (concentration of 1 %) together with local antiseptic solution, povidone iodine, led to complete remission of the lesion without any sign of toxicity.

Finally, we will consider the therapeutic use of local cidofovir.

Rev Med Brux 2015 ; 36 : 439-43

Key words : Orf nodule, immunocompromised patient, cidofovir, poxvirus

CAS CLINIQUE

Une patiente de 36 ans d'origine marocaine s'est présentée au service des urgences de l'Hôpital Erasme pour récurrence d'une volumineuse lésion douloureuse au dos du 4^e doigt de la main gauche. Cette lésion avait été excisée chirurgicalement un mois auparavant par son médecin traitant. Parmi ses antécédents, la patiente a bénéficié d'une greffe hépatique en 2005, des suites d'une hépatite fulminante sur maladie de Still. Elle est diabétique, hypertendue et a présenté une thrombose veineuse profonde iliaque droite, suivie d'une embolie

pulmonaire en 2010. Son traitement immunosuppresseur consiste en la prise d'Advagraf® (tacrolimus : 5 mg/j) et de Medrol® (8 mg/j). Elle ne boit pas d'alcool, ne fume pas et on ne lui connaît aucune allergie. A l'interrogatoire, la patiente confirme avoir manipulé de la viande de mouton une semaine avant l'apparition de la lésion. On ne note à l'examen clinique ni pyrexie, ni érythème, ni adénopathie, ni lymphangite. La biologie révèle une leucocytose neutrophilique avec 11.810 polynucléaires neutrophiles/mm³ (Norme (N) : 4.000-10.000/mm³), une CRP à 1,7 mg/dl (N : < 1 mg/dl), une urée à 46 mg/dl (N : 17-43 mg/dl)

et une créatinine à 1,1 mg/dl (N : 0,6-1,2 mg/dl). Le frottis bactériologique de la lésion révèle une flore banale à la culture. Devant cette récurrence, une biopsie est réalisée pour analyse histologique : l'épiderme est hyperkératosique, parakératosique avec une large zone hémorragique intracornée. Par ailleurs, on observe une atteinte de l'interface caractérisée par des kératinocytes vacuolisés et des nécroses kératinocytaires. Aucune inclusion virale n'est visualisée. Le derme est le siège d'un œdème considérable ainsi que d'une prolifération de capillaires dilatés avec un tissu de granulation. La coloration de PAS ne met pas de mycose en évidence (figure 1). Sur base de la clinique et de l'anamnèse, le diagnostic de nodule d'Orf probablement au décours, est retenu. La patiente a bénéficié d'un traitement topique par 2 cycles (1 x par jour pendant 5 jours du 18 au 22 février et du 4 au 8 mars 2013) de cidofovir à la concentration de 1 % avec un intervalle de 9 jours entre les deux cycles, durant lequel un antiseptique local (iso-Betadine®) a été appliqué. Ces deux cycles de cidofovir ont permis une accélération de la régression de la lésion et des soins par iso-Betadine® dermique et tulle iso-Betadine® ont ensuite été conseillés à la patiente (figure 2). Cependant, l'évolution vers la régression complète de la lésion a été longue et l'on peut se poser la question de la réelle influence du cidofovir. Mais c'est après l'application des 2 cycles de cidofovir que le mécanisme de régression semble s'être mis en route.

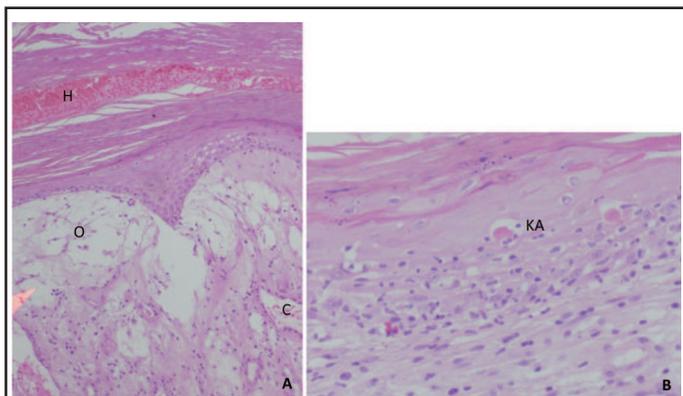


Figure 1 : 1A (x 100) : hyperkératose et parakératose de l'épiderme avec une large zone hémorragique (H) intracornée. Le derme est le siège d'un œdème (O) considérable ainsi que d'une prolifération de capillaires dilatés (C). 1B (x 400) : atteinte de la jonction dermo-épidermique et kératinocytes apoptotiques (KA).

ENTITE CLINIQUE DU NODULE D'ORF

Le nodule d'Orf ou *ecthyma contagiosum* est une maladie qui a été initialement décrite en 1934 par Newson et Cross¹. Il s'agit d'une zoonose secondaire à l'infection par le virus d'Orf de la famille des poxvirus. Elle est transmise à l'homme par inoculation directe à partir d'animaux malades, ovins, caprins ou bovins, ou indirecte par l'intermédiaire d'objets contaminés. Elle se manifeste surtout par des lésions nodulaires pseudotumorales des doigts. Sa prévalence est plus importante au printemps et les personnes les plus exposées sont les éleveurs, les vétérinaires, le



Figure 2 : Nodule d'Orf chez une patiente greffée hépatique traitée par cidofovir 1 % en application locale. Evolution sur une période de 10 mois.

personnel des abattoirs et les bouchers. De petites épidémies se voient également après des fêtes religieuses avec sacrifice d'animaux infectés. Après l'infection, l'homme est immunisé, mais des recontaminations sont possibles². La lésion apparaît après une période d'incubation de 3 à 13 jours³ sous forme d'un nodule ferme rouge ou bleuté, unique et indolore qui augmente progressivement de taille. Ce nodule est localisé préférentiellement sur les doigts, les mains, les avant-bras, et plus rarement au visage. A son sommet, la lésion peut présenter une pustule hémorragique ou une bulle ombiliquée puis devient croûteuse en son centre. Le diamètre atteint habituellement 2 à 3 cm et la croûte est entourée d'un rebord blanchâtre ou violacé caractéristique, lui-même entouré par un anneau érythémateux. Les lymphangites, adénopathies satellites et fièvre sont peu fréquentes. Chez le patient immunocompétent, la guérison est spontanée en 3 à 6 semaines, généralement sans cicatrice. Dans les 10 jours qui suivent le début de l'infection, des complications peuvent apparaître telles qu'une éruption maculo-papuleuse peu spécifique, un érythème polymorphe et plus rarement une pemphigoïde bulleuse^{2,3}. Les diagnostics différentiels cliniques comprennent le panaris bactérien et herpétique, le botriomycome, les tumeurs épithéliales, le mélanome achromique et l'anthrax cutané³. Sur le plan histologique, au stade pustuleux, une dégénérescence ballonnisante de l'épiderme avec formation de vésicules voire de bulles multiloculaires est observée. Dans la partie superficielle de l'épiderme, on note des inclusions intracytoplasmiques éosinophiles. Le derme est le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe, riche en lymphocytes, histiocytes, macrophages et plasmocytes. A un stade plus tardif, l'épiderme se nécrose au centre avec apparition d'un infiltrat neutrophilique autour de la zone de nécrose. Une prolifération vasculaire est présente. Les études ultrastructurales montrent des particules virales dans le cytoplasme des cellules épidermiques ballonnisées et dans les cellules endothéliales des

vaisseaux papillaires^{2,4}. Les diagnostics différentiels histologiques en phase précoce sont la dermite de contact, le glucagonome, d'autres lésions virales et l'érythème polymorphe. En phase plus tardive, le nodule d'Orf est à différencier d'un botriomycome et des lymphoproliférations CD30+³. Le tableau 1 reprend les stades cliniques et leur description histologique⁵. Le traitement du patient immunocompétent consiste en une antiseptie locale dans le but d'éviter une surinfection.

Les cas de nodules d'Orf décrits lors d'immunosuppression, sont observés chez des patients transplantés, ayant une hémopathie ou autre pathologie comme repris dans le tableau 2⁶⁻¹⁶. L'état d'immunosuppression va permettre le développement de formes géantes ou disséminées de nodule d'Orf. Dans ces cas compliqués, aucun consensus quant à la prise en charge thérapeutique n'existe. En effet, on trouve dans la littérature une dizaine de cas décrits. Lorsqu'une diminution de l'immunosuppression est possible,

Stades	Clinique et histologie
1 : stade maculo-papuleux	Vacuolisation des kératinocytes et inclusions intracytoplasmiques éosinophiles dans le tiers supérieur de l'épiderme
2 : stade cible	Centre rouge (constitué de cellules épidermiques pycnotiques) avec un anneau blanc (contenant des cellules vacuolisées) et entouré d'un halo rouge (vaisseaux dilatés et infiltrat constitué d'histiocytes, de lymphocytes et de plasmocytes)
3 : stade aigu	Nodule rouge : Dégénération réticulaire de l'épiderme, vésicules multiloculaires, dans certaines zones perte complète de l'épiderme, cellules épidermiques pycnotiques dans les follicules distendus. L'infiltrat dermique est constitué d'histiocytes de macrophages et de lymphocytes
4 : stade de régénération	Lésion sèche, fine croûte jaune à sa surface (régénération de l'épiderme) et points noirs (cellules pycnotiques refoulées)
5 : stade papillomateux	Papillome dont la base forme des projections en forme de doigt
6 : stade de régression	Réduction de l'élévation, formation d'une croûte sèche à la périphérie puis au centre

Auteurs	Caractéristiques patient	Traitement ayant conduit à la guérison
Savage J <i>et al.</i> ⁶	Homme de 65 ans, lymphome lymphocytaire sous M-M, Cs, Pred et vincristine	Amputation
Hunskaar S ⁷	Femme de 53 ans, LLC sous chlorambucil et Pred	Idoxuridine 40 % 6 jours après échec de l'excision chirurgicale
Tan ST <i>et al.</i> ⁸	Femme de 30 ans, syndrome de Nezelof	Excision chirurgicale + injection d'interféron-alpha + hypochlorite de soude en pré-, per- et postopératoire
Ballanger F <i>et al.</i> ⁹	Homme de 31 ans, transplanté cardiaque et pulmonaire sous tacrolimus, M-M et Pred	Excision chirurgicale
Ara M <i>et al.</i> ¹⁰	Homme de 66 ans, greffé rénal sous Cs, corticoïdes et M-M	Imiquimod 5 % crème après échec de l'excision chirurgicale
Lederman E <i>et al.</i> ¹¹	Femme de 73 ans, lymphome non Hodgkinien	Imiquimod topique après échec du cidofovir en topique et en intralésionnel
Zaharia D <i>et al.</i> ¹²	Homme de 61 ans, greffé rénal sous Pred, M-M et Cs	Imiquimod 5 % crème et réduction de l'immunosuppression
Rordam OM <i>et al.</i> ¹³	Homme de 45 ans, arthrite psoriasique sous etanercept	Imiquimod + cryothérapie toutes les 3-4 semaines après échec de l'excision chirurgicale, du chlorure d'aluminium, du nitrate d'argent, de la cryothérapie seule et de l'arrêt de l'etanercept
Dupré A <i>et al.</i> ¹⁴	Enfant de 16 mois, eczéma atopique sous dermocorticoïdes	Antibiothérapie locale et systémique
Higgins E <i>et al.</i> ¹⁵	Enfant de 13 ans, eczéma atopique traité par acupuncture	Traitement conservateur
Geerinck K <i>et al.</i> ¹⁶	Femme de 39 ans, greffée rénale sous Cs, M-M et methyl-pred	Cidofovir 1 % en topique

M-M : mycophenolate-mofetil ; CS : cyclosporine ; Pred : prednisolone.

celle-ci est recommandée. Différentes attitudes thérapeutiques ont été proposées et appliquées telles que l'exérèse chirurgicale (ayant été jusqu'à l'amputation⁶), la cryothérapie répétée, l'application d'idoxuridine 40 %^{7,8}, l'injection intralésionnelle d'interféron alpha⁸ et l'utilisation locale d'imiquimod à la concentration de 5 %¹⁰⁻¹³. Le tableau 2 reprend les observations de nodules d'Orf chez des patients immunodéprimés, rapportées dans la littérature. Depuis 2008, l'imiquimod fait partie des thérapeutiques préférentielles, appliqué seul ou en association, avec un délai moyen de réponse de 13 semaines¹⁰⁻¹³.

La premier essai thérapeutique par cidofovir a été proposé par Lederman pour le traitement de nodules d'Orf progressifs dans le cadre d'un lymphome non hodgkinien¹¹. Ce premier essai n'a pas été concluant et le succès thérapeutique a été obtenu chez cette patiente par l'application d'imiquimod à la concentration de 5 %.

La décision de traiter notre patiente par du cidofovir 1 % s'est basée premièrement sur le fait que la lésion avait déjà été excisée chirurgicalement et avait récidivé aussitôt, tout comme décrit dans plusieurs cas de la littérature^{7,8,10}. Deuxièmement, le cidofovir a fait ses preuves d'efficacité dans des études *in vitro* et *in vivo*¹⁶⁻¹⁹. Dans le cas de notre patiente, après un laps de temps conséquent sans régression, le cidofovir à la concentration de 1 % dans une base de Beeler a été proposé.

Le cidofovir, (S)-1-(3 hydroxy-2-phosphorylmethoxypropyl) cytosine ((S)-HPMPC) est un phosphonate nucléoside acyclique avec un large spectre d'activité (efficacité contre herpes virus, adenovirus, papillomavirus, polyomavirus et poxvirus, y compris parapoxvirus¹⁷). Il agit par inhibition marquée et prolongée de la réplication virale¹⁸. Le cidofovir est converti en ses métabolites monophosphate (HPMPCp) et diphosphate (HPMPCpp) qui entrent en compétition avec la synthèse de l'ADN viral. La formation intracellulaire du HPMPCp-choline garantit une action antivirale prolongée du cidofovir par sa libération intracellulaire lente^{19,20}. Une néphrotoxicité peut être induite lors de traitement intraveineux mais aucun effet secondaire systémique n'a été rapporté avec le cidofovir appliqué en topique ou en intralésionnel lorsque les doses de 1 mg/kg/semaine sont respectées. Il est cependant recommandé une surveillance de la fonction rénale et de ne pas dépasser 1 % de concentration pour l'application locale, une peau lésée majorant fortement l'absorption et le risque de toxicité systémique²⁰. Un accident de néphrotoxicité a été décrit chez un malade ayant bénéficié d'une greffe de moelle, ayant reçu l'application de cidofovir à la concentration de 4 % sur des surfaces étendues durant 12 jours²¹. On peut néanmoins observer des effets secondaires locaux tels que inflammation et/ou érosion^{20,22}. Ces effets irritants peuvent justifier une diminution de la concentration à 0,5 %.

CONCLUSIONS

La prise en charge thérapeutique des nodules d'Orf dans l'immunosuppression ne bénéficie pas de consensus actuellement. Dans les premiers cas décrits chez des patients immunodéprimés, les traitements physiques comme la cryochirurgie et la chirurgie ont été proposés, mais ne sont probablement plus une option thérapeutique depuis que les applications d'imiquimod et de cidofovir aux concentrations respectives de 5 et 1 % ont montré leur efficacité. Lorsqu'elle est possible, une réduction de l'immunosuppression est à recommander ainsi qu'un maintien de conditions strictes d'asepsie qui évite, comme dans ce cas, les complications liées à la surinfection. L'étude de notre cas, premier nodule d'Orf géant décrit chez une patiente greffée hépatique, confirme l'intérêt de l'utilisation du cidofovir à la concentration de 1 %.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Newson IE, Cross F : Sore mouth transmissible to man. J Am Vet Med Assoc 1934 ; 85 : 150-78
2. Bocquet H, Bagot M : Infections cutanées à Poxvirus. Paris, EMC Dermatologie Cosmétologie 2004 ; 1 : 19-28
3. Serra P, Bernard J, Lavrut P-M, Balme B : Nodule d'Orf. Ann Dermatol Vénérol 2013 ; 140 : 571-3
4. Grayson W : Infectious disease of the skin. Mc Kee's Pathology of the Skin, fourth edition. Paris, Elsevier 2011 ; 18 : 784-5
5. Leavell UW Jr, McNamara MJ, Muelling R, Talbert WM, Rucker RC, Dalton AJ : Orf : report of 19 human cases with clinical and pathological observations. J Am Med Assoc 1968 ; 203 : 657-64
6. Savage J, Black MM : 'Giant' Orf of Finger in a Patient with a Lymphoma. Proc Roy Soc Med 1972 ; 65 : 766-8
7. Hunskaar S : Giant Orf in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. Br J Dermatol 1986 ; 114 : 631-4
8. Tan ST, Blake GB, Chambers S : Recurrent Orf in an immunocompromised host. Br J Plast Surg 1991 ; 44 : 465-7
9. Ballanger F, Barbarot S, Mollat C *et al.* : Two giant Orf lesions in a heart/lung transplant patient. Eur J Dermatol 2006 ; 16 : 284-6
10. Ara M, Zaballos P, Sanchez M *et al.* : Giant and recurrent Orf virus infection in a renal transplant recipient treated with imiquimod. J A A D 2008 ; 52 : 39-40
11. Lederman E, Green G, De Groot H *et al.* : Progressive Orf Virus Infection in a Patient with Lymphoma : Successful Treatment Using Imiquimod. Clin Infect Dis 2007 ; 44 : 100-3
12. Zaharia D, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Euvard S : Rapidly growing Orf in a renal transplant recipient : favourable outcome with reduction of immunosuppression an imiquimod. European Society for Organ Transplantation 2001 ; 23 : 62-4
13. Rordam OM, Grimstad O, Spigset O, Ryggen K : Giant Orf with Prolonged Recovery in a Patient with Psoriatic Arthritis Treated with Etanercept. Acta Derm Venereol 2013 ; 93 : 487-8
14. Dupré A, Christol B, Lassère J : Atopic dermatitis and pox-virus superinfections. Ann Dermatol Venereol 1981 ; 108 : 829-34

15. Higgins E, Bennett M, Murphy A, Markham T : Disseminated parapox (Orf) in a 13-year-old boy with atopic dermatitis following acupuncture. Clin Exp Dermatol 2011 ; 36 : 800-17
16. Geerinck K, Lukito G, Snoeck R *et al.* : A Case of Human Orf in an Immunocompromised Patient Treated Successfully With Cidofovir Cream. J Med Virol 2001 ; 64 : 543-9
17. Nettleton PF, Gilray JA, Reid HW, Mercer AA : Parapoxviruses are strongly inhibited in vitro by cidofovir. Antiviral Res 2000 ; 48 : 205-8
18. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E : Therapy of poxvirus infections. Poxviruses 2007 ; 375-95
19. De Clercq E : Cidofovir in the therapy and short-term prophylaxis of poxvirus infections. Trends Pharmacol Sci 2002 ; 23 : 456-8
20. Andrei G, Snoeck R : Cidofovir Activity against Poxvirus Infections. Viruses 2010 ; 2 : 2803-30
21. Bienvenu B, Martinez F, Devergie A *et al.* : Topical use of cidofovir induced acute renal failure. Transplantation 2002 ; 73 : 661-2
22. Zabawski EJ : A review of topical and intralesional cidofovir. Dermatol Online J 2000 ; 6 : 3

Correspondance et tirés à part :

M. DE VICQ DE CUMPTICH
Hôpital Erasme
Service de Dermatologie
Route de Lennik 808
1070 Bruxelles
E-mail : mdevicqd@ulb.ac.be

Travail reçu le 2 avril 2014 ; accepté dans sa version définitive le 18 juillet 2014.