



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Fait clinique

Rationnel et efficacité du ciblage du CD52 dans la myosite associée au HTLV-1[☆]



Delphine Cochereau^{a,*}, Sophie Georgin-Lavialle^b, Thierry Maisonobe^c, Odile Dubourg^c, Sara Melboucy-Belkhir^d, Olivier Hermine^a, Achille Aouba^{a,e}

^a Service d'hématologie adultes, institut Imagine, faculté de médecine, université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, Necker-Enfants-Malades, AP-HP, 149, rue des Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^b Service de médecine interne, université Pierre-et-Marie-Curie, hôpital Tenon, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

^c Laboratoire de neuropathologie, université Pierre-et-Marie-Curie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^d Service de médecine interne, hôpital Jean-Verdier, avenue du 14-Juillet, 93140 Bondy, France

^e Service de médecine interne, université Paris XI, hôpital Antoine-Béclère, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 28 janvier 2014

Disponible sur Internet le 22 avril 2014

Mots clés :

Myosite

HTLV-1

Alemtuzumab

Anti-CD52

Pseudomaladie de Crohn

Myélopathie

Paraparésie spastique tropicale

RÉSUMÉ

Nous avons analysé rétrospectivement deux patients sélectionnés, adressés à notre service d'hématologie pour une myosite associée au HTLV-1 réfractaire avec une population de lymphocytes T circulants à phénotype ATL. Ils présentaient aussi, respectivement, une pseudomaladie de Crohn et une myélopathie associée au HTLV-1. Une biopsie musculaire fut réalisée chez les 2 patients afin de déterminer l'infiltrat pathologique. L'alemtuzumab fut proposé comme traitement de recours. Le ciblage du CD52 par l'alemtuzumab montra une bonne efficacité sur la myopathie des 2 patients pendant, respectivement, 11 et 10 mois. Fait intéressant, ce traitement se montra aussi efficace sur la population de lymphocytes T circulants pathologiques et sur la maladie digestive et neurologique concomitante. La double propriété à la fois de suppression des cellules infectées et immunosuppressive de l'alemtuzumab explique probablement son intérêt dans cette affection infectieuse et dysimmunitaire. Bien que l'alemtuzumab reste probablement un traitement suspensif, sa place dans cette affection rare et difficile à traiter devrait être évaluée dans un essai contrôlé.

© 2014 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les myopathies inflammatoires idiopathiques sont rares et caractérisées cliniquement par une faiblesse musculaire, le plus souvent symétrique. Elles peuvent être aussi associées à des manifestations telles qu'une dysphagie, une dyspnée, des arthralgies, de la fièvre et aussi des signes cutanés en cas de dermatomyosite. Le diagnostic est évoqué par l'élévation des enzymes musculaires telles que la créatine phosphokinase (CPK), confirmé par électromyogramme (EMG) et biopsie musculaire montrant un large panel de cellules inflammatoires dans le tissu musculaire, incluant des lymphocytes B et T, des macrophages et des cellules dendritiques. Basés sur des caractéristiques cliniques et histopathologiques dif-

férentes, des sous-types distincts de myosites ont été identifiés, essentiellement classés en polymyosite, dermatomyosite, myosite sporadique à corps d'inclusion et myosite associée à un cancer [1]. Une étiologie virale a été rapportée dans quelques cas de myosite, telle que le virus chikungunya, le virus de la grippe A et B, le cytomégalovirus (CMV), le virus d'Epstein-Barr (EBV), le virus du sida (VIH) et le virus HTLV-1 (*Human T cell leukemia virus type 1*) [1].

L'HTLV-1 est un rétrovirus humain infectant 20 millions d'individus dans le monde entier avec des zones endémiques focales à forte prévalence (Japon, Afrique, Caraïbes, Amérique du Sud et Amérique centrale). Bien que 90% des individus infectés restent asymptomatiques durant toute leur vie, l'HTLV-1 peut être associé à des affections sévères [2]. Ces dernières peuvent être subdivisées en 3 catégories : affections néoplasiques telles que le lymphome ou leucémie à cellules T de l'adulte (ATL/L), des infections opportunistes et des syndromes inflammatoires tels que la myélopathie associée au HTLV-1/paraparésie spastique tropicale (HAM/TSP), uvéite, arthrite, thyroïdite auto-immune, dermatite infectieuse, colite et myosite [2,3]. Les caractéristiques physiopathologiques de la myosite associée au HTLV-1 (HAMy) ne

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2014.01.019>.

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : delphine.cochereau@hotmail.fr (D. Cochereau).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2014.03.003>

1169-8330/© 2014 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

sont pas très connus. Cependant, des données suggèrent que la HAMy ne serait pas due à l'infection directe, persistante des fibres musculaires par le virus mais plutôt à un processus induit par les mononucléaires infectés par le HTLV-1 qui infiltrent le muscle [4]. Le traitement de la HAMy reste actuellement décevant, y compris les thérapeutiques traditionnelles non spécifiques des myosites telles que les corticoïdes, les immunoglobulines intraveineuses et plusieurs médicaments immunosuppresseurs.

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD52 (sous-type IgG1) qui se lie à la membrane cellulaire de plus de 95% des lymphocytes T et B, des monocytes, des macrophages et des éosinophiles. Il est déjà utilisé largement dans certaines affections lymphoprolifératives récidivantes et réfractaires et plus récemment aussi dans des affections inflammatoires ou auto-immunes récidivantes telles que les arthrites, la sclérose en plaques, les vascularites et les cytopénies auto-immunes avec des résultats encourageants [5–7]. Puisque les muscles de patients ayant une HAMy sont envahis par un infiltrat inflammatoire de macrophage et de lymphocytes T CD4 et CD8⁺ exprimant le CD52 [8], nous nous sommes demandés si l'alemtuzumab pourrait être efficace dans les HAMy réfractaires ou récidivantes.

Dans la présente étude, nous décrivons brièvement 2 patients atteints de HAMy avec une autre maladie associée au HTLV-1 et rapportons les résultats d'un traitement de recours par l'alemtuzumab.

2. Cas clinique

Deux patientes furent adressées à notre service d'hématologie pour une HAMy réfractaire. L'agrément des comités médico-pharmaceutiques institutionnels fut obtenu ainsi que le consentement des patientes après information sur l'alemtuzumab.

Le schéma thérapeutique de l'alemtuzumab sous-cutané consiste en un traitement d'attaque avec 10 mg par semaine pendant 3 mois puis en un traitement d'entretien avec 10 mg par mois pendant 6 mois, en association avec le sulfaméthoxazole-triméthoprim per os ainsi que le valaciclovir en prophylaxie des infections. Avant traitement par alemtuzumab, un examen parasitologique des selles fut effectué, l'ivermectine fut systématiquement administrée quel que soit le résultat, pour traiter une anguillulose occulte. Le suivi consista en une évaluation clinique mensuelle incluant un testing musculaire (coté de 1 à 5) ainsi que le dosage des CPK, le contrôle EMG à 3 mois, un immunophénotypage de la population lymphocytaire T pathologique circulante à 3 et 6 mois et enfin une surveillance de la charge virale sérique (Tableau 1).

2.1. Patient 1

Une femme de 58 ans, née aux Antilles françaises, sans antécédent, avait une HAMy sévère associée à une colite ulcéreuse diagnostiquée en 2001, présumée en rapport avec une affection à HTLV-1 à cause d'une évolution parallèle et en l'absence d'autre cause retrouvée (Tableau 1). En effet, elle présentait des douleurs musculaires et une faiblesse des ceintures scapulaire et pelvienne ainsi que des cuisses depuis 2 ans associées à une diarrhée chronique, des douleurs abdominales et une perte de poids (10 kilos en 2 ans). En 2001, les CPK étaient élevées (4330 UI/L); la sérologie HTLV-1 et la Polymerase Chain Reaction (PCR) étaient toutes deux positives, tandis que les sérologies VIH, hépatite C (VHC) et B (VHB) étaient négatives. L'hémogramme et les examens de sang habituels étaient normaux. L'immunophénotypage sanguin des lymphocytes B et T montra une faible population (3%) de lymphocytes T, CD3⁺, CD4⁺, CD7⁻, CD25⁺ et DR. La charge virale HTLV-1 était à 20978 copies pour 150 000 lymphocytes T, soit 4,32 log. L'imagerie

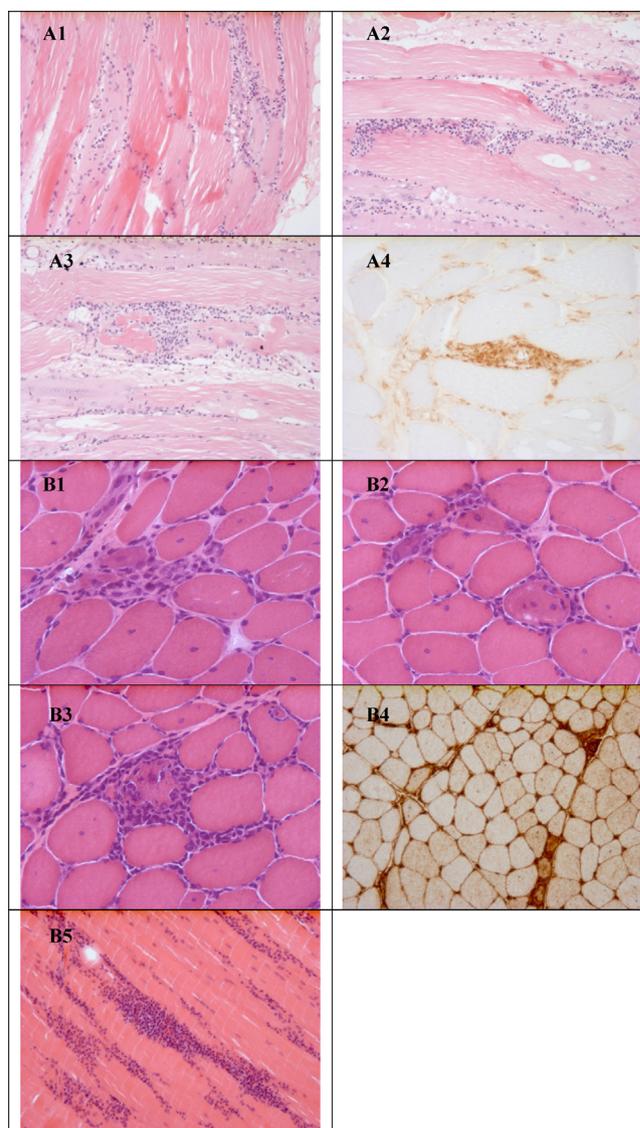


Fig. 1. Caractéristiques histologiques des biopsies musculaires du patient 1 (A) et patient 2 (B). A1, A2, A3 : biopsie musculaire du quadriceps, section longitudinale de la paraffine avec coloration à l'hématoxyline, montrant une nécrose des fibres avec un infiltrat cellulaire autour et pénétrant à l'intérieur. A4 : petit infiltrat périvasculaire avec immunomarquage positif pour les anti-CD8/LT8. B1 et B2 : sections de cryostat colorées à l'hématoxyline-éosine (×20) montrant des signes de myopathie inflammatoire avec variation de la taille des fibres, des fibres basophiles et nécrosées, et un infiltrat de l'endomysium entourant les fibres. B3 : sections cryostatiques colorées à l'hématoxyline-éosine (×20) montrant des signes de myopathie inflammatoire avec variation de la taille des fibres et des infiltrats de l'endomysium envahissant les fibres non nécrosées. B4 : sections cryostatiques immunomarquées par un anticorps majeur d'histocompatibilité (MHC)-1 (×10) montrant une expression anormale et diffuse. B5 : sections de la paraffine colorées à l'hématoxyline-éosine (×10) montrant de multiples foyers d'infiltrat inflammatoire de l'endomysium.

par résonance magnétique (IRM) de la cuisse était compatible avec le diagnostic de myopathie inflammatoire.

La biopsie musculaire du quadriceps révéla un aspect de myopathie avec myosite nécrosante et un petit infiltrat périvasculaire de lymphocytes CD8 (Fig. 1). La recherche d'auto-anticorps spécifiques d'autres myosites (anti-Jo1, anti-PL12, PL-7, anti-SRP, anti-M12) et anti-saccharomyces cerevisiae (ASCA) fut négative tandis que les anticorps antinucléaires étaient positifs au 1/80^e sans spécificité, les anti-ADN étant négatifs. L'EMG montra un aspect de myopathie plus spécialement dans les muscles tibial antérieur et deltoïde droit sans neuropathie. La gastroscopie était normale et la

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387344>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387344>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)