



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com



Mise au point

Leucoencéphalite multiple progressive dans les maladies auto-immunes

Elisabeth Palazzo*, Salim Ahmed Yahia

Service de rhumatologie, hôpital Bichat, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 2 novembre 2011

Disponible sur Internet le 9 décembre 2011

Mots clés :

Leucoencéphalite multifocale progressive

Maladie auto-immune

Polyarthrite rhumatoïde

Lupus érythémateux systémique

Rituximab

Méthotrexate

Léflunomide

RÉSUMÉ

La leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) est une infection subaiguë du système nerveux central due à la réactivation du virus JC. Elle a été principalement décrite chez les patients infectés par le VIH (80% des cas), au cours des maladies hématologiques lymphoïdes malignes (13%), chez les transplantés sous traitement immunosuppresseur (5%) mais également dans les rhumatismes inflammatoires chroniques à composante auto-immune (lupus, polyarthrite rhumatoïde [PR], vascularite) (2%). Le diagnostic repose sur l'aspect IRM évocateur et la mise en évidence du virus JC par PCR dans le LCR ou à la biopsie cérébrale qui est parfois nécessaire. En l'absence de traitement reconnu, l'évolution se fait dans la majorité des cas vers l'aggravation et est le plus souvent fatale en quelques mois ou s'accompagne dans les meilleurs cas de séquelles neurologiques invalidantes. Le risque de développer une LEMP est de 0,4/100 000 dans la PR. Quelques cas rapportés au cours de la PR ont détaillé les traitements utilisés : méthotrexate (cinq cas), associés à une biothérapie comme l'infliximab (un cas), le rituximab (quatre cas) et, le léflunomide (deux cas) dont un cas en association au rituximab. La survenue de cette complication très grave est très rare. En cas de traitement par rituximab, la prévalence est augmentée (4/100 000) dans la PR ce qui nécessite d'en informer le patient. Au cours du lupus, le risque de LEMP est plus élevé (4/100 000) qu'au cours de la PR et peut survenir dans 40% des cas en l'absence de traitement immunosuppresseur sous une corticothérapie à faible dose.

© 2011 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La leucoencéphalite multifocale progressive (LEMP) est une infection subaiguë du système nerveux central (SNC) due à la réactivation du virus JC. Pour se développer, elle nécessite dans la plupart des cas un état d'immunosuppression. Elle a été principalement rapportée chez les patients infectés par le VIH (80% des cas), au cours des maladies hématologiques lymphoïdes malignes (13%), chez les transplantés sous traitement immunosuppresseur (5%) mais également dans les rhumatismes inflammatoires chroniques et les maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde [PR], vascularite) (2%) [1].

2. Leucoencéphalite multifocale progressive

Elle a été décrite par Alstrom en 1958. L'implication du virus JC pour John Cunningham (nom du premier patient chez qui on a identifié le virus) a été mise en évidence par Padgett et al. en 1971[2].

2.1. Virus JC

Le virus JC est un polyomavirus, famille de virus comprenant les virus JC et BK. Il s'agit d'un virus à ADN qui a un génome circulaire de 5000 paires de bases comportant une région codante qui est sous contrôle de la région non codante appelée NCCR (*non coding control region*). Il s'agit d'un virus ubiquitaire qui contamine de façon progressive l'individu au cours de l'enfance et finit par atteindre 60 à 80% des adultes, voire 90% des sujets âgés [3].

Le principal mode de contamination est la voie orale. La primo-infection est habituellement asymptomatique. Le virus va ensuite nicher dans différents sites, principalement les amygdales, les lymphocytes circulants et ceux de la moelle osseuse (CD34+), le tube digestif, les reins et les voies urinaires. Il entre ensuite dans une phase de latence. Il recircule de façon épisodique dans le sang et peut alors atteindre le cerveau sans avoir d'effet pathogène. Il existe deux formes de virus JC : l'« archétype » virus et le « prototype » virus qui diffèrent par la région NCCR et ne peuvent pas être distingués par la sérologie [3,4].

Le virus neurotrope est le prototype virus. Il peut provenir d'une modification du génome (virus génétiquement modifié) de l'archétype virus ou d'une surinfection par le prototype virus. Chez le sujet immunocompétent, l'immunosurveillance exercée par les lymphocytes T périventriculaires et les lymphocytes B présents, est capable de contrôler l'infection des cellules du

* Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2011.11.002).

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : elisabeth.palazzo@bch.aphp.fr (E. Palazzo).

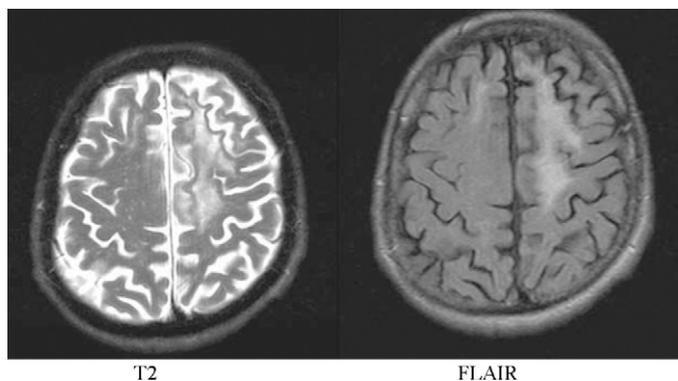


Fig. 1. Hypersignaux bilatéraux asymétriques dans le lobe frontal et pariétal.

cerveau, principalement les oligodendrocytes et les astrocytes [3,4].

2.2. Diagnostic

Étant donné que la LEMP touche de façon aléatoire la substance blanche du SNC, les manifestations cliniques sont très variées et peu spécifiques. Le diagnostic doit donc être évoqué devant la survenue de troubles neurologiques inhabituels surtout si le début est progressif.

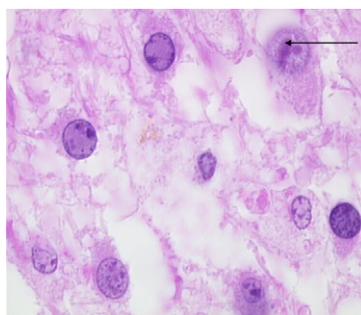
Il s'agit essentiellement d'un syndrome confusionnel (54%), d'un déficit moteur (33%), de troubles de la coordination (25%), de troubles du langage (21%), ou de troubles visuels (18%). Les convulsions sont rares. Les symptômes peuvent varier au cours du temps ce qui peut retarder le diagnostic [4,5]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est l'examen clé qui doit faire suspecter le diagnostic. Elle nécessite des séquences T1 et T2, avec injection de gadolinium et FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*) (Fig. 1). Elle montre des zones de démyélinisation sous la forme d'hypersignal T2, hyposignal T1 qui n'est habituellement pas rehaussé par l'injection de gadolinium, de taille variable, réparties de façon asymétrique dans la zone sous corticale. Les zones de démyélinisation ne répondent pas à une distribution vasculaire, elles n'entraînent pas d'effet de masse ni d'atrophie. Elles prédominent dans la région postérieure (pariétaux-occipitale). Le plus souvent, le nerf optique est épargné et il n'y a pas de myélite transverse [6].

Le diagnostic doit être confirmé par la mise en évidence du virus JC dans le liquide céphalorachidien (LCR) ou lors de la biopsie cérébrale.

La ponction lombaire (PL) est le plus souvent normale ou peut révéler une hyperprotéinorachie modérée ou une pléiocytose modeste. La recherche de l'ADN viral se fait par PCR. La sensibilité du test est de 74%, sa spécificité est de 96% [5].

La pratique d'une biopsie cérébrale stéréotaxique est nécessaire si la PCR est négative dans le LCR. L'étude anatomopathologique montre des zones de démyélinisation, une inflammation du tissu de soutien du SNC par un infiltrat de cellules macrophagiques avec une distribution périvasculaire. Les astrocytes et les oligodendrocytes sont particulièrement déformés et contiennent des noyaux agrandis ou hyperchromatiques (Fig. 2). Les noyaux des oligodendrocytes contiennent des inclusions virales. La recherche de virus par PCR et immunomarquage confirme le diagnostic.

L'évolution est mortelle dans 60 à 90% des cas (20 à 50% de mortalité à trois mois) de telle sorte que le diagnostic peut parfois n'être fait que lors de l'autopsie. Elle laisse dans les meilleurs des cas des séquelles neurologiques invalidantes [5,7].



Oligodendrocyte modifié

Fig. 2. Prélèvement autopsique hématoxyne éosine $\times 400$.

2.3. Traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement reconnu hormis la correction de l'immunosuppression ce qui peut conduire au cours des premiers mois à une aggravation paradoxale des symptômes dans le cadre d'un syndrome de restauration immunitaire (IRIS). L'IRIS se traduit à l'IRM par l'apparition d'un rehaussement des lésions par le gadolinium [4,8]. Dans ces cas, le recours aux corticoïdes est recommandé le plus souvent sous la forme de bolus [9].

Certains produits qui diminuent la réplication virale in vitro ont été proposés. C'est le cas de la cytosine arabinoside (Aracytine[®]) qui est un antimétabolique mais qui n'a pas d'effet clinique dans les seules études réalisées au cours de la LEMP associée au VIH [4]. La méfloquine, (Lariam[®]), antimalarique de synthèse, diminue également la réplication virale dans les cellules infectées [4,10]. Son utilisation en clinique est limitée. Une étude menée par Clifford et al. a été arrêtée prématurément du fait de l'absence d'efficacité [10]. Les antiviraux n'ont pas montré leur efficacité dans l'infection par le virus JC non liée au VIH (interféron alpha, cidofovir). Un traitement associant cytosine arabinoside et cidofovir a été utilisé avec succès dans un cas de LEMP associée au lupus [11].

Une autre approche est d'empêcher l'attachement du virus à la membrane cellulaire au récepteur de la sérotonine grâce à la mirtazapine (Norset[®]) [12]. Cela a également été proposé à titre préventif dans certaines situations à risque comme le traitement par natalizumab [4].

2.4. Épidémiologie

Le mode d'expression du virus JC explique que la LEMP soit très rare dans la population générale (Tableau 1). Sa prévalence est évaluée à 0,2 pour 100 000. Le cas des maladies inflammatoires chroniques et des maladies auto-immunes est particulier puisque le risque de voir survenir une LEMP est augmenté, même en l'absence de traitement immunomodulateur ou de facteurs de risque habituels cités précédemment [5,13].

3. Leucoencéphalite multifocale progressive au cours des maladies inflammatoires

3.1. Sclérose en plaques

La prévalence de LEMP n'est pas augmentée au cours de la SEP. Les cas rapportés sont liés à l'utilisation du natalizumab (Tysabri[®]) [4,14].

Quarante-deux cas ont été rapportés dans le monde à la date d'avril 2010 [4,15–17]. La plupart des patients avaient été traités préalablement par des immunosuppresseurs (mitoxanthrone, azathioprine, méthotrexate). Les trois premiers cas ont été décrits deux fois au cours de la SEP en association avec l'interféron bêta et une fois au cours de la maladie de Crohn traitée préalablement par

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387909>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387909>

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