



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Syndrome lymphoprolifératif induit par le virus EBV dans le contexte d'une maladie rhumatismale : revue systématique de la littérature[☆]



Alvise Berti^{a,*}, Mara Felicetti^{b,c}, Susanna Peccatori^b, Roberto Bortolotti^b, Anna Guella^d, Paolo Vivaldi^d, Luca Morelli^e, Mattia Barabareschi^e, Giuseppe Paolazzi^b



^a Unité de médecine et d'immunologie clinique, IRCCS institut scientifique San Raffaele, université Vita-Salute San Raffaele, 60, via Olgettina, 20132 Milan, Italie

^b Unité de rhumatologie, hôpital Santa Chiara, Trento, Italie

^c Université de Padoue, service de rhumatologie, Padoue, Italie

^d Unité d'hématologie, hôpital Santa Chiara, Trento, Italie

^e Service de pathologie, hôpital Santa Chiara, Trento, Italie

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 2 janvier 2017

Disponible sur Internet le 5 mai 2017

Mots clés :

Virus Epstein-Barr

Syndrome lymphoprolifératif

SLP induit par l'EBV

Polyarthrite rhumatoïde

Maladies auto-immunes

Immunosuppression iatrogène

RÉSUMÉ

Objectifs. – Le virus Epstein-Barr (EBV) joue un rôle dans la pathogenèse d'environ 40 % des syndromes lymphoprolifératifs (SLP) qui surviennent chez des patients sous traitement immunosuppresseur (TIS) pour une maladie rhumatismale, mais il n'y a pas encore de données issues de grandes cohortes. Nous avons souhaité identifier les caractéristiques clinicopathologiques, la prise en charge et les résultats de cette affection.

Méthodes. – Nous avons passé en revue tous les cas publiés de SLP positifs pour l'ARN encodé de l'EBV (EBER), incluant dans notre analyse un patient dont le cas n'avait pas été publié mais dont le diagnostic avait été établi dans notre hôpital. Nous avons exclu les cas ne présentant pas d'affection rhumatismale sous-jacente, sans TIS spécifique ou pour lesquels il n'existait pas de données univoques.

Résultats. – La majorité des 159 patients cumulés de notre cohorte présentaient une polyarthrite rhumatoïde (83 %) et recevaient du méthotrexate (75,4 %). Chez 68,5 % des patients, le SLP est apparu entre 40 et 70 ans, après une période de $13,3 \pm 9,6$ ans depuis l'apparition de la maladie rhumatismale et après $58,7 \pm 47$ mois de TIS. Les SLP étaient majoritairement dérivés de la lignée B (39 %), de stade I dans la classification d'Ann Arbor (38,3 %) et présentaient dans 63,1 % des cas une atteinte extranodale touchant principalement le système nerveux central (17,6 %). L'approche la plus fréquemment adoptée a été l'arrêt du TIS (93,3 %) associé, dans 38,3 % des cas, à une radiothérapie (RT) ou une chimiothérapie (CT). Au total, une rémission complète a été obtenue chez 61,7 % des patients (RC ; $30,2 \pm 24,0$ mois). Parmi les cas publiés de patients pour lesquels l'approche de première instance a consisté en l'arrêt seul du TIS, une RC a été obtenue dans 67,2 % des cas. Aucune différence démographique, clinique ou histologique significative n'a été observée entre les patients ayant obtenu une RC et les autres, ni entre ceux ayant atteint la RC par arrêt seul du TIS et les autres ($p > 0,05$ pour toutes les comparaisons).

Conclusions. – Cette étude examine toutes les preuves relatives à des SLP induits par l'EBV chez des patients recevant un TIS pour une affection rhumatismale.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Les syndromes lymphoprolifératifs (SLP) sont des proliférations lymphoïdes ou des néoplasmes touchant plus fréquemment des

personnes immunodéprimées : personnes âgées, porteurs du VIH, patients sous traitement immunosuppresseur en prévision d'une greffe d'organe ou de moelle osseuse et pour des maladies auto-immunes, notamment rhumatismales [1–3]. La révision en 2008 de la classification officielle de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les néoplasmes lymphoïdes a décrit ces affections comme des conséquences possibles d'un traitement iatrogène ou d'un état d'immunodéficience [3]. Les SLP recouvrent un large éventail d'affections : prolifération polymorphe évoquant un SLP post-transplantation, lymphome B, lymphome T/NK, lymphome hodgkinien (LH) dans toutes ses variantes [3].

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.01.006>.

[☆] 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 : berti.alvise@hsr.it (A. Berti).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2017.05.001>

1169-8330/© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Le développement d'un SLP est fonction à la fois du type et de la dose du traitement immunosuppresseur, mais également du problème auto-immun sous-jacent [4,5]. Dans les affections rhumatismales, le méthotrexate (MTX) était le TIS le plus fréquemment administré, essentiellement à des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) [1,2,4–6]. La PR est associée à un risque accru de lymphome, même en l'absence de traitement [7].

Il a été rapporté que le virus Epstein-Barr intervenait dans la pathogenèse des SLP chez 40 % des patients atteints d'une maladie rhumatismale [6,8,9]. L'immunosuppression iatrogène joue un rôle central dans l'apparition de SLP associés à l'EBV : en effet, le TIS pourrait perturber la réponse immunitaire des lymphocytes T à une infection latente de lymphocytes B, favorisant leur transformation en cellules malignes et, par suite, l'apparition de lymphomes associés à un EBV latent [7,10].

Outre la suppression immunitaire, la persistance d'une stimulation antigénique et d'une inflammation chronique semble favoriser à la fois la réactivation du virus et l'expansion des lymphocytes B infectés par l'EBV [10,11]. Les données disponibles sur les SLP induits par l'EBV touchant les patients atteints d'une maladie rhumatismale sont globalement peu nombreuses et hétérogènes car elles proviennent uniquement d'études de cas et de petites séries, et ne sont donc pas exploitables pour la prise de décision. À partir du cas d'un patient ayant développé une granulomatose lymphomatose au cours d'un traitement par azathioprine (AZA) après avoir pris du MTX pendant cinq ans pour une sarcoïdose, nous proposons une revue complète de la littérature sur les SLP induits par l'EBV chez des patients immunodéprimés atteints d'une maladie rhumatismale. Nous souhaitons notamment examiner les données cliniques, biologiques et histologiques au moment de la présentation, ainsi que les schémas de TIS, les affections rhumatismales sous-jacentes, la prise en charge et les résultats pour tous les cas publiés.

2. Méthodes

Nous avons effectué une recherche de toutes les publications indexées dans *PubMed* avec les mots clés "EBV positive lymphoproliferative disorders AND" ainsi que tous les termes suivants : "arthritis", "connective tissue diseases", "vasculitis", "large vessel vasculitis", "small vessel vasculitis", "leucocytoclastic vasculitis", "rheumatoid arthritis", "systemic sclerosis", "scleroderma", "systemic lupus erythematosus", "lupus", "Sjögren", "spondyloarthritis", "spondylitis", "psoriatic arthritis", "psoriasis", "myositis", "polymyositis", "dermatomyositis", "sarcoidosis", "Wegener granulomatosis", "Churg-Strauss syndrome", "granulomatosis with polyangiitis", "microscopic polyangiitis", "eosinophilic granulomatosis with polyangiitis", "Takayasu arteritis", "giant cell arteritis", "Horton", "methotrexate", "azathioprine", "cyclosporine", "cyclophosphamide", "mycophenolate", "leflunomide", "anti-TNF", "infliximab", "etanercept", "adalimumab", "golimumab", "certolizumab", "abatacept", "tocilizumab", "ustekinumab", "anakinra", "belimumab" dans les publications jusqu'en mai 2016. Les manuscrits cités dans les références bibliographiques de ces articles et considérés comme pertinents ont été ajoutés à notre analyse. Pour garantir la précision médicale, deux médecins spécialisés en rhumatologie ont examiné de manière indépendante les textes complets de tous les articles retournés par notre recherche. Pour assurer la cohérence, un troisième rhumatologue a effectué une vérification supplémentaire de l'analyse.

Nous n'avons inclus dans notre analyse que les SLP positifs pour l'ARN encodé de l'EBV (EBER) confirmés histologiquement, un signe non équivoque d'intégration de l'ADN d'EBV (Fig. 1A) [1]. Nous avons extrait au total 580 articles, excluant les patients qui ne présentaient pas d'affection rhumatismale sous-jacente (142) ou

ne recevaient pas de TIS (29), ainsi que les rapports dans lesquels les données relatives aux signes ou symptômes cliniques étaient absentes ou non univoques (8). Nous avons également exclu les rapports ne mentionnant pas l'EBV (26) ou de SLP observés (33), ainsi que les articles constituant des revues (7). Parmi les manuscrits restants, 281 doublons ont été écartés (144 manuscrits déjà inclus et 137 déjà exclus de notre analyse). Nous avons finalement retenu 54 articles remplissant les critères de recherche. Par ailleurs, les rapports de cas identiques publiés dans des articles différents n'ont été pris en compte qu'une seule fois.

Nombre d'articles ayant été publiés avant 2008, c'est-à-dire avant la classification par l'OMS des cancers lymphoïdes, deux pathologistes ont examiné, de façon indépendante, les données histologiques de tous les textes collectés afin d'homogénéiser les résultats. Dans certains cas, le diagnostic histologique initial n'avait pas été établi selon les critères de l'OMS de 2008. Lorsque la révision spécifique effectuée par nos pathologistes ne permettait pas de reclassifier clairement un cas selon les critères de l'OMS, nous avons classé la présentation histologique dans la catégorie générique « autres syndromes lymphoprolifératifs associés à une immunodéficience iatrogène (aSLPi) ». Deux hématologues ont procédé à un nouvel examen indépendant des données cliniques et biologiques pour confirmer le diagnostic de SLP, le stade de la maladie et le traitement. Nous avons également inclus dans notre analyse un patient dont le cas n'avait pas été publié et qui présentait un SLP induit par l'EBV après deux ans d'AZA par voie orale, probablement pour une sarcoïdose pulmonaire et sous R-CHOP. Tous les cas satisfaisant aux critères d'inclusion ont été collectés et les données extraites ont été enregistrées dans un fichier Excel.

Nous avons utilisé la moyenne, la médiane, la plage et l'écart-type comme descripteurs élémentaires. Les comparaisons statistiques ont été effectuées à l'aide des tests U de Mann-Whitney, du Chi² et du test exact de Fischer. Une valeur de *p* bilatérale < 0,05 a été considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été exécutées sur le logiciel GraphPad Prism 6.01 (GraphPad Software, San Diego, Californie, États-Unis).

3. Résultats

Nous avons identifié 158 cas publiés de patients sous TIS pour une maladie rhumatismale ayant développé des SLP induits par l'EBV positifs pour l'EBER jusqu'en mai 2016 (*Annexe A, tableau S1 ; voir le matériel complémentaire accompagnant la version en ligne de cet article*, pour consulter les références bibliographiques des différents cas et les motifs d'exclusion des articles). Dans le groupe cumulé de 159 patients (incluant un patient qui n'avait pas fait l'objet d'une publication mais avait été diagnostiqué dans notre établissement), la PR était l'affection la plus répandue (83 % des cas), suivie par le lupus érythémateux systémique (LES), la dermatomyosite/polymyosite (DM/PM) et la sarcoïdose (respectivement 5,7 %, 4,4 % et 2,5 % ; *Tableau 1*). Le MTX était le TIS le plus utilisé (75,4 % des cas), par comparaison avec l'AZA (6,3 %), la cyclosporine (CsA, 1,3 %), le mycophénolate mofétil (MMF, 3,8 %) et les DMARD biologiques (bDMARD, 2,5 %), moins fréquents (*Tableau 1*).

Nous avons analysé le sexe et l'origine ethnique lorsque ces données étaient disponibles, et relevé que 73,4 % des patients étaient des femmes et que la plupart étaient asiatiques (94,3 %). L'âge médian à l'apparition du SLP était de 62 ans (plage de 15 à 88). Notons que le SLP est apparu avant l'âge de 40 ans chez 7,3 % des patients, entre 40 et 70 ans chez 68,5 % d'entre eux et après 70 ans dans 24,2 % des cas. Le délai moyen entre la survenue de la maladie rhumatismale et celle du SLP était de 13,3 ± 9,6 ans (*Tableau 1*). La durée moyenne du TIS jusqu'au diagnostic de SLP était de 58,7 ± 47 mois, avec des dosages cumulés dépendant de l'agent employé (MTX : 1526 mg ; AZA : 165 g ; MMF : 1760 g).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5669933>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5669933>

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