



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

LEMP et traitements de la polyarthrite rhumatoïde[☆]



Gaëlle Clavel^{a,*,b,c}, Antoine Moulignier^d, Luca Semerano^{b,c,e}

^a Service de médecine interne, Fondation A.-de-Rothschild, 25-29, rue Manin, 75019 Paris, France

^b Inserm UMR 1125, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny, France

^c Sorbonne Paris Cité, université Paris 13, 74, rue Marcel-Cachin, 93017 Bobigny, France

^d Service de neurologie, Fondation A.-de-Rothschild, 75019 Paris, France

^e Service de rhumatologie, groupe hospitalier Avicenne Jean-Verdier-René-Muret, Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 93017 Bobigny, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 21 décembre 2016

Disponible sur Internet le 18 mars 2017

Mots clés :

Leucoencéphalopathie multifocale progressive
Biothérapies
Rituximab
Anti-TNF
Polyarthrite rhumatoïde

RÉSUMÉ

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central, causée par une réactivation du virus JC. Le développement de la LEMP est très rare malgré la prévalence élevée de l'infection par le virus dans la population générale. Il n'existe pas de traitement spécifique et le pronostic est sombre. Le diagnostic repose sur l'imagerie cérébrale, la présence du génome viral dans le liquide cébrospinal et parfois sur l'analyse histologique des lésions cérébrales. Si les mécanismes physiopathologiques permettant le développement de la LEMP ne sont pas parfaitement connus, son apparition se fait toujours dans un contexte favorisant, en particulier une immunosuppression. Le risque de développer une LEMP apparaît différent en fonction des situations cliniques (infection par le VIH, maladies auto-immunes) et des traitements employés. Ceci a conduit à stratifier les biomédicaments en fonction de la fréquence de survenue de la LEMP. Le natalizumab, anticorps monoclonal utilisé dans le traitement de la sclérose en plaques, fait partie des traitements associés à un risque élevé de LEMP. Actuellement, sa prescription est étroitement surveillée et repose sur une surveillance de la sérologie du virus JC et du taux d'anticorps ou index value au minimum. En rhumatologie, l'utilisation croissante des biothérapies est responsable d'une augmentation des cas de LEMP, le rituximab étant le traitement le plus associé à ce risque. En l'absence de recommandations spécifiques, la mise en place de registres et d'études observationnelles post-marketing exhaustives est une priorité pour différencier le risque de LEMP selon les traitements et le contexte clinique, afin de définir les modalités de surveillance adaptées.

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

1. Introduction

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie démyélinisante du système nerveux central (SNC), dont l'agent étiologique est un polyomavirus, qui est dans l'immense majorité des cas le virus JC (pour John Cunningham, les initiales du patient chez qui le virus fut isolé la première fois). Les polyomavirus sont des virus à ADN aux multiples polymorphismes génétiques conditionnant probablement leur neurovirulence et tropisme cellulaire. Ce serait une des explications de la diversité des formes d'encéphalopathies cliniques associées au virus JC, du risque de les développer et de leur pronostic. Depuis la description de la forme classique de la LEMP en 1958, le spectre des complications

dues au virus JC s'est enrichi avec l'individualisation de la neuropathie des cellules granulaires du cervelet, de la méningite et l'encéphalite du JC et les formes associées au syndrome inflammatoire de restauration immunitaire ou IRIS [1]. Ainsi, aujourd'hui il est préférable d'utiliser le terme d'encéphalopathie liée au virus JC à celui de LEMP pour couvrir le spectre de l'infection du SNC par ce virus. Néanmoins, par la suite nous allons utiliser le terme LEMP pour plus de simplicité.

Très fréquent dans la population générale, on admet que plus de 75 % de la population adulte a été infectée par le virus JC. En effet, la primo-infection a lieu le plus souvent dans l'enfance, passe totalement inaperçue, puis le virus reste latent dans l'organisme. Le rein apparaît être le réservoir principal. À l'occasion d'un déficit immunitaire, il existe une réactivation du virus JC à partir de ses sites de latence et une migration par voie hématogène jusqu'au SNC. L'hypothèse d'une réactivation intracérébrale n'est pas exclue. Une fois dans le cerveau le virus infecte et lyse les oligodendrocytes (cellules qui produisent la myéline) entraînant une démyélinisation vraie.

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.03.002>.

[☆] 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 : gclavel@for.paris (G. Clavel).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2016.12.028>

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

La LEMP reste une maladie très rare survenant dans des situations favorisant. L'infection VIH reste à l'origine de 83 % des cas de LEMP, les hémopathies de 8 % des cas, les néoplasies de 3 % des cas et les maladies rhumatologiques de 0,4 % des cas [2].

2. Diagnostic clinique de la LEMP

Les manifestations cliniques de la LEMP sont variables car corrélées aux nombreuses localisations possibles des foyers lésionnels. Les signes initiaux dépendent donc du site de la première lésion démyélinisante : troubles visuels, déficits moteurs, troubles cognitifs, troubles sensitifs, syndrome cérébelleux, épilepsie. L'atteinte de la moelle épinière est exceptionnelle.

L'imagerie cérébrale par IRM est très évocatrice par la présence d'images multifocales, hypo-intenses en séquence T1, sans œdème ni effet de masse, parfois rehaussées en périphérie après injection de gadolinium, surtout en cas d'IRIS. Ces lésions apparaissent hyper-intenses dans les séquences T2 et *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR), sont localisées dans la substance blanche, à prédominance sous corticale et respectent la substance grise. Les séquences de diffusion montrent le front de démyélinisation en hypersignal franc (Fig. 1). Il n'est pas toujours possible de différencier sur l'IRM les lésions de LEMP des lésions de sclérose en plaques.

À l'exception de la sérologie STRATIFY JCV™ DxSelect™, uniquement disponible actuellement pour les patients souffrant de sclérose en plaques et traités par natalizumab, les autres sérologies sanguines du virus JC sont trop imprécises pour confirmer le diagnostic. La recherche du virus dans le liquide cébrospinal (LCS)

par la technique de Polymerase Chain Reaction (PCR) a une sensibilité de 75 % et une spécificité de 92–100 % et témoigne d'une infection virale active. Cette sensibilité serait moindre, ne dépassant pas 58 % chez les patients infectés par le VIH et traités par anti-retroviraux [3].

L'analyse histologique (obtenue par biopsie ou à l'autopsie) est le seul examen permettant de poser un diagnostic de certitude. La triade caractéristique est composée de plages de démyélinisation multifocales, bordées par des oligodendrocytes modifiés (noyaux monstrueux comportant des inclusions basophiles) et une gliose astrocytaire avec des astrocytes volumineux parfois même monstrueux. La présence du virus JC est confirmée par PCR et/ou immunomarquage voire en microscopie électronique.

En conclusion, les travaux d'une conférence de consensus récente [4] ont retenu que la présence d'une PCR JC positive dans le LCS associée à une présentation clinique et une imagerie compatibles sont suffisantes pour confirmer le diagnostic de LEMP [5]. Si l'évolution clinique ou l'IRM ne sont pas convaincantes ou si la PCR JC dans le LCS est négative au moins à 2 reprises il est alors légitime de proposer une biopsie cérébrale à visée diagnostique si elle est techniquement possible et non dangereuse.

Le pronostic de la LEMP est sévère car dans l'immense majorité des cas l'aggravation est inéluctable et le décès survient en moyenne en 6 mois. Ainsi, le taux de survie à 1 an est seulement de 10 %. Toutefois il existe une hétérogénéité évolutive de la LEMP, avec quelques patients ayant une évolution favorable. Aucun traitement n'a démontré son bénéfice et seules les stratégies visant à restaurer l'immunité peuvent parfois enrayer l'évolution clinique. Les améliorations observées ponctuellement

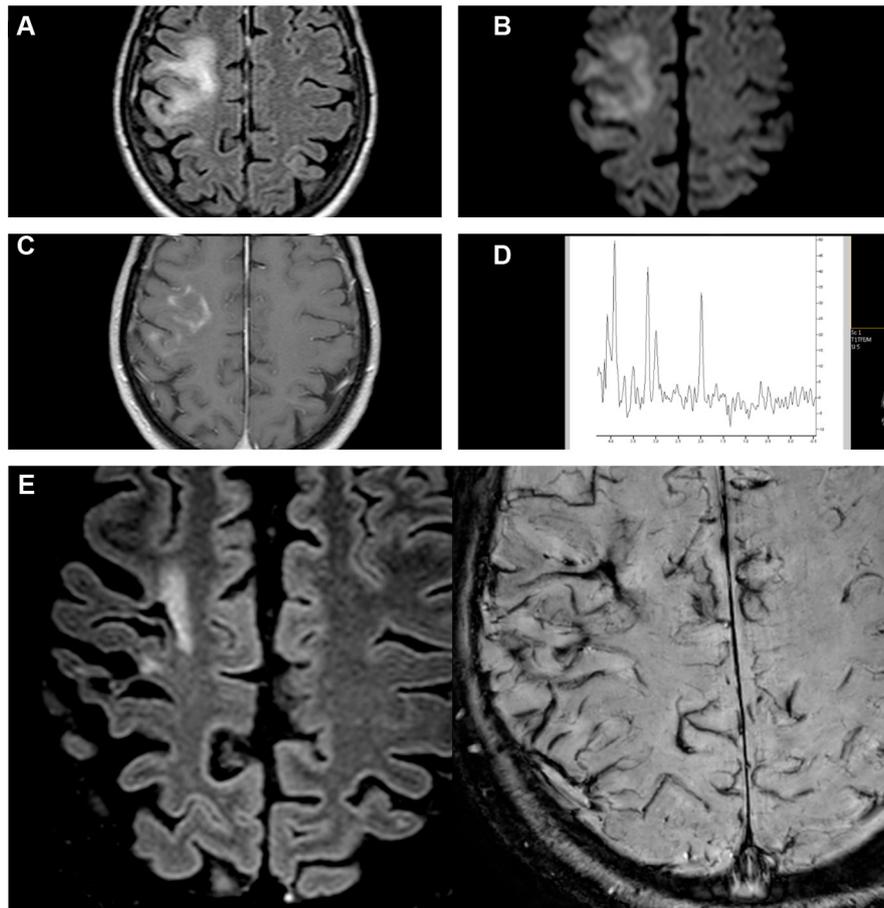


Fig. 1. IRM cérébrale. A. Séquences en Flair. B. Diffusion. C. T1 après injection de Gadolinium. D. Spectroscopie simple voxel TE court : hypersignaux caractéristiques sans effet de masse. E. Suivi à 7 ans chez la même patiente montrant la persistance d'hypersignaux.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5669990>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5669990>

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