



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



Université
de Toulouse



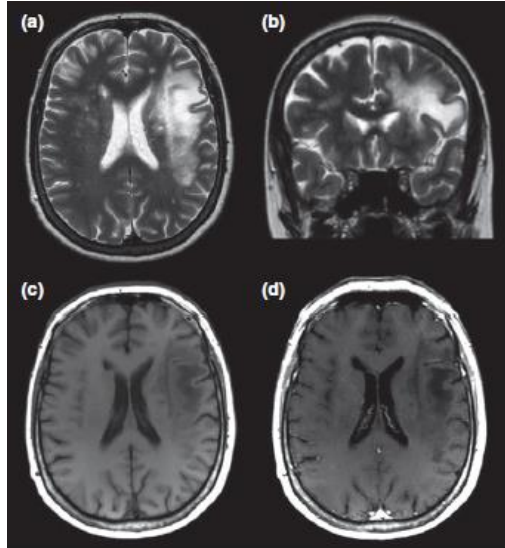
Epidémiologie et spectre des pathologies prédisposantes de la leucoencéphalopathie multifocale progressive : une étude de cohorte nationale

Dr Marine Joly

Service des maladies infectieuses et tropicales, CHU de Toulouse

Journée du Groupe Infections Immunodépression de la SPILF, 13 janvier 2023

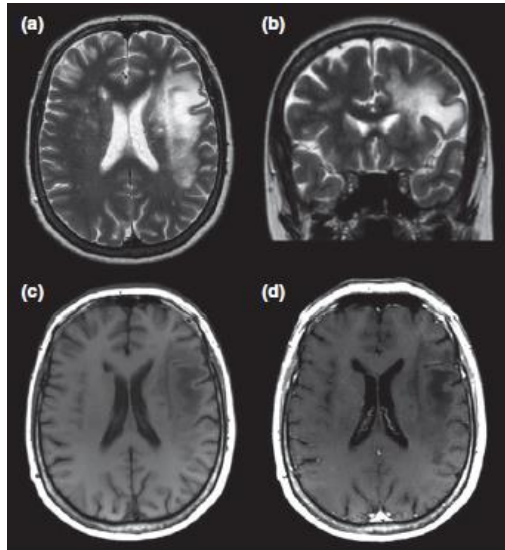
Introduction



Images de Bartsch, *Eur J Neurol* 2019

- Une pathologie **sévère** du système nerveux central, causée par le **virus JC**, atteignant les **patients profondément immunodéprimés**
- **Aucune stratégie thérapeutique actuellement validée** hormis la reconstitution immunitaire → stratégie thérapeutique en cours d'évaluation

Introduction

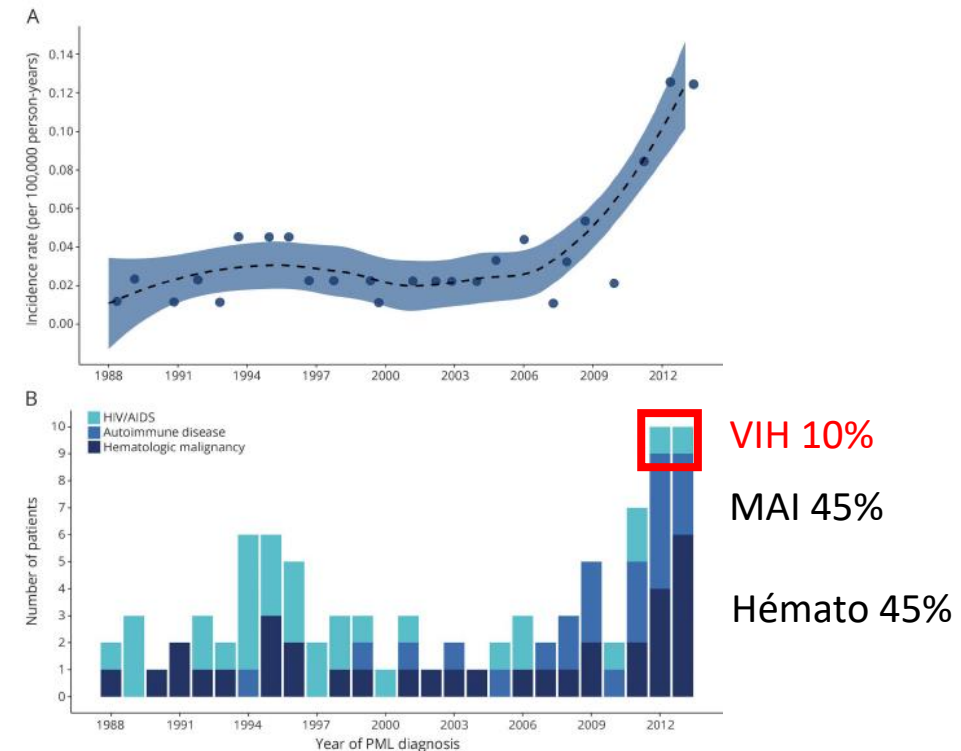


Images de Bartsch, *Eur J Neurol* 2019

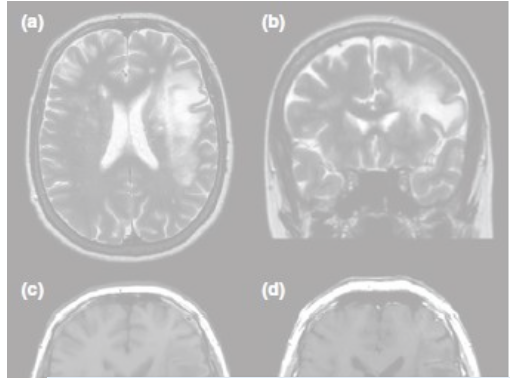
- Une maladie **rare** et **sévère** du système nerveux central, causée par le **virus JC**, atteignant les **patients profondément immunodéprimés**
- **Aucune stratégie thérapeutique actuellement validée** hormis la reconstitution immunitaire → stratégie thérapeutique en cours d'évaluation

- **Manque de données épidémiologiques globales**

- Maladie orpheline 0.7-0.12/100 000 PA
- Registre national suédois (108 patients 1988-2013) : réduction part du VIH, LEMP iatrogènes en augmentation



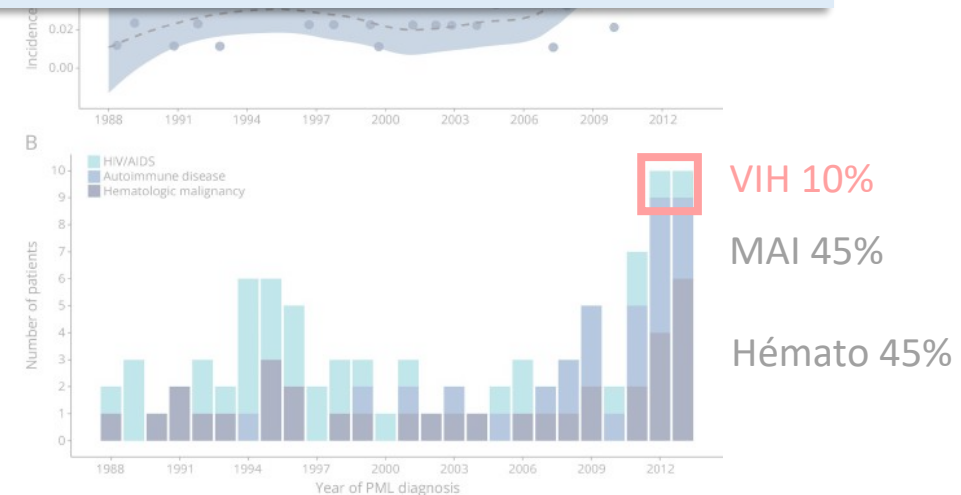
Introduction



- Une maladie **rare** et **sévère** du système nerveux central, causée par le **virus JC**, atteignant les **patients profondément immunodéprimés**
- **Aucune stratégie thérapeutique actuellement validée** hormis la reconstitution immunitaire → stratégie thérapeutique en cours d'évaluation

Quelles sont l'incidence, les pathologies prédisposantes et la mortalité de la LEMP à l'heure actuelle?

- **Manque de données épidémiologiques globales**
 - Maladie orpheline 0.7-0.12/100 000 PA
 - Registre national suédois (108 patients 1988-2013) : réduction part du VIH, LEMP iatrogènes en augmentation



Méthodes

Systeme National des Données de Santé (SNDS)



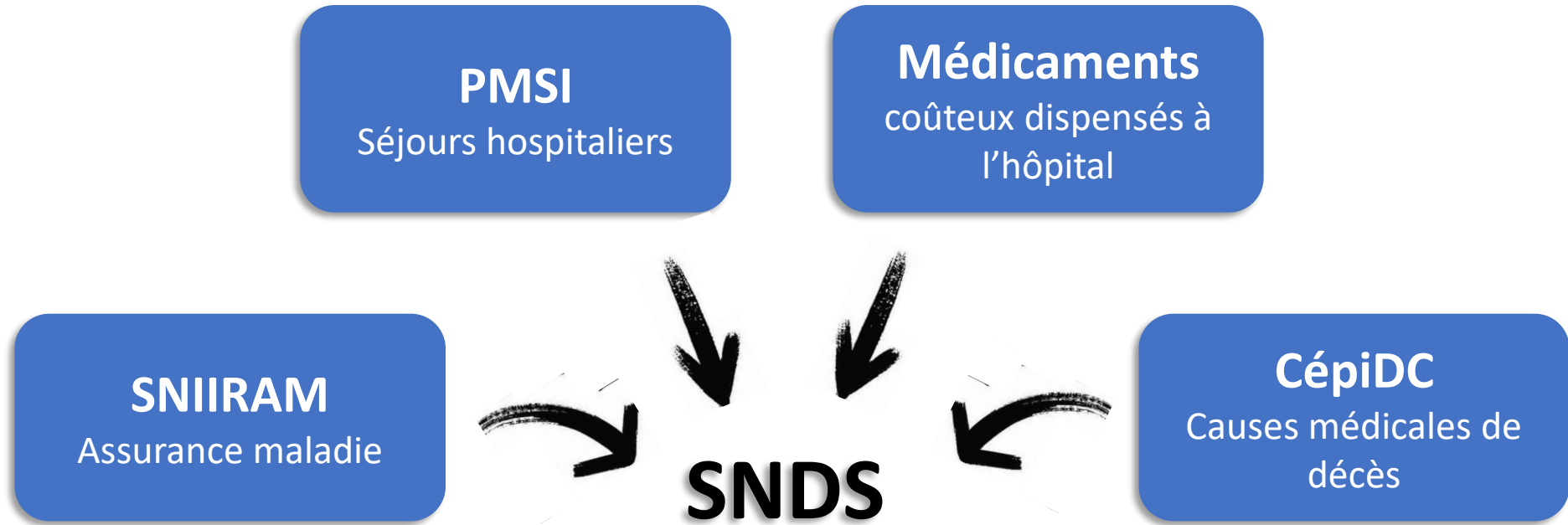
PMSI

LEMP ↔ Code CIM-10 A81.2

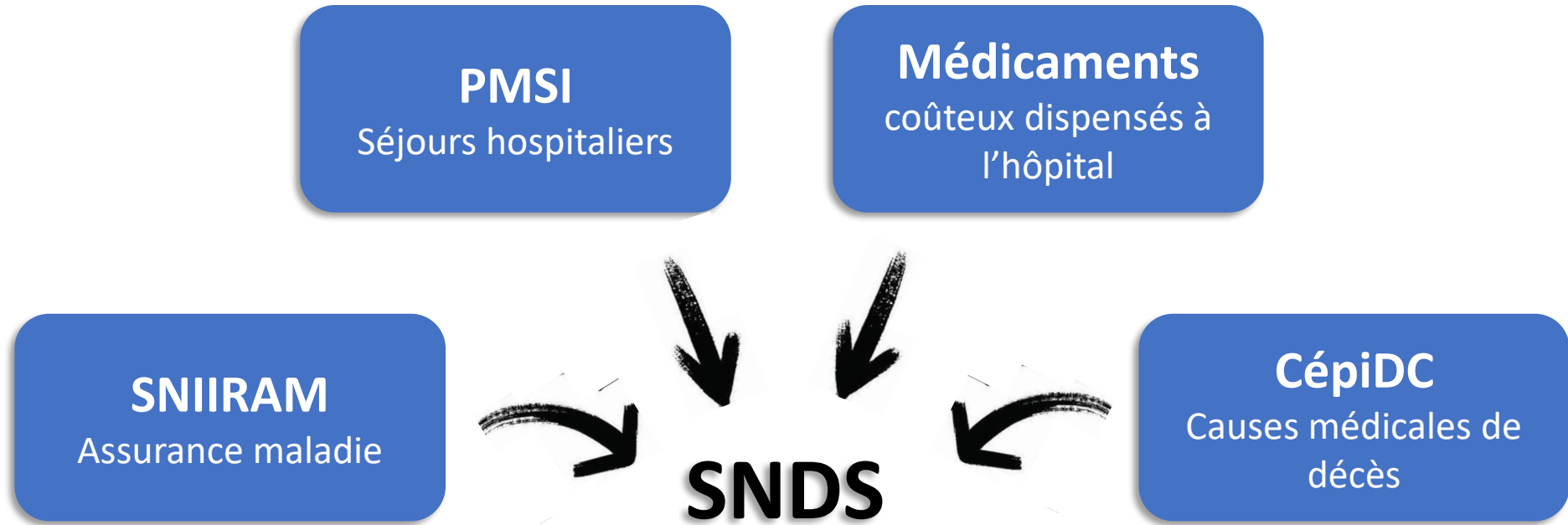
Critère d'inclusion : tout patient ayant un code A81.2 entre 2008 et 2017



Systeme national des donnees de sante (SNDS)



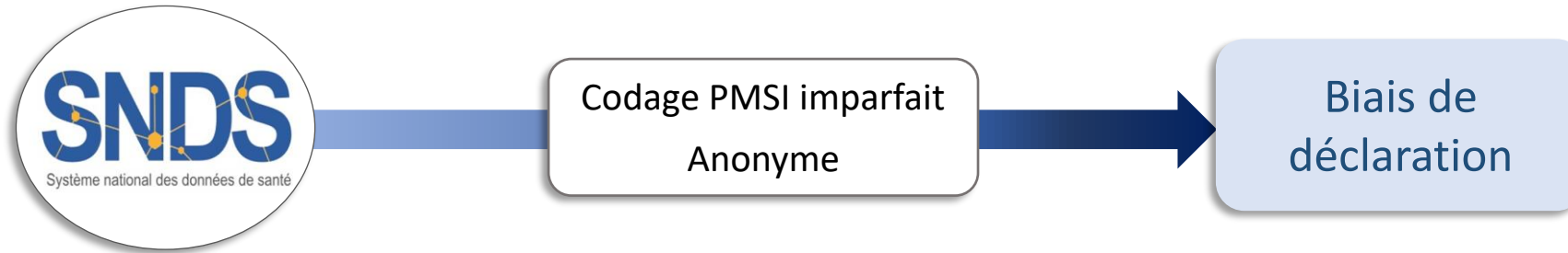
Systeme national des donnees de sante (SNDS)



- ✓ **National** : 98% population française
- ✓ **Anonyme**
- ✓ **Exhaustif depuis 2008** → **incrémentation prospective**

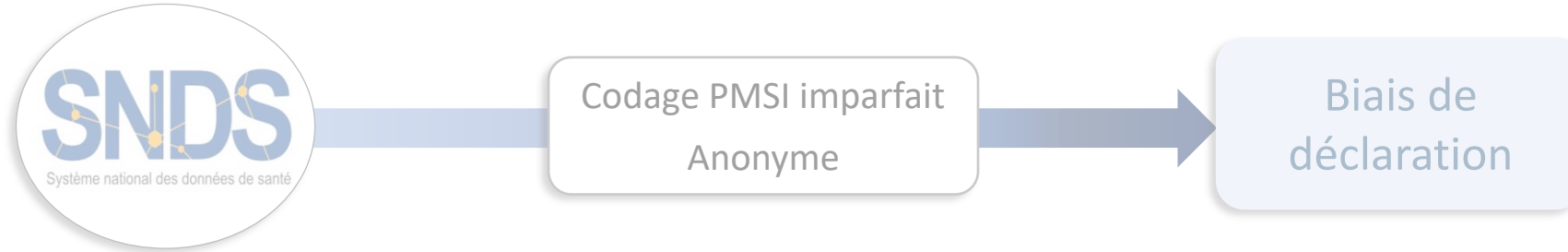


Systeme national des données de santé (SNDS)



Critère d'inclusion : tout patient ayant un code A81.2 entre 2008 et 2017

Systeme national des donnees de sante (SNDS)



Critère d'inclusion : tout patient ayant un code A81.2 entre 2008 et 2017

Etude de validation préalable de la Valeur Prédictive Positive (VPP) du code CIM-10 LEMP

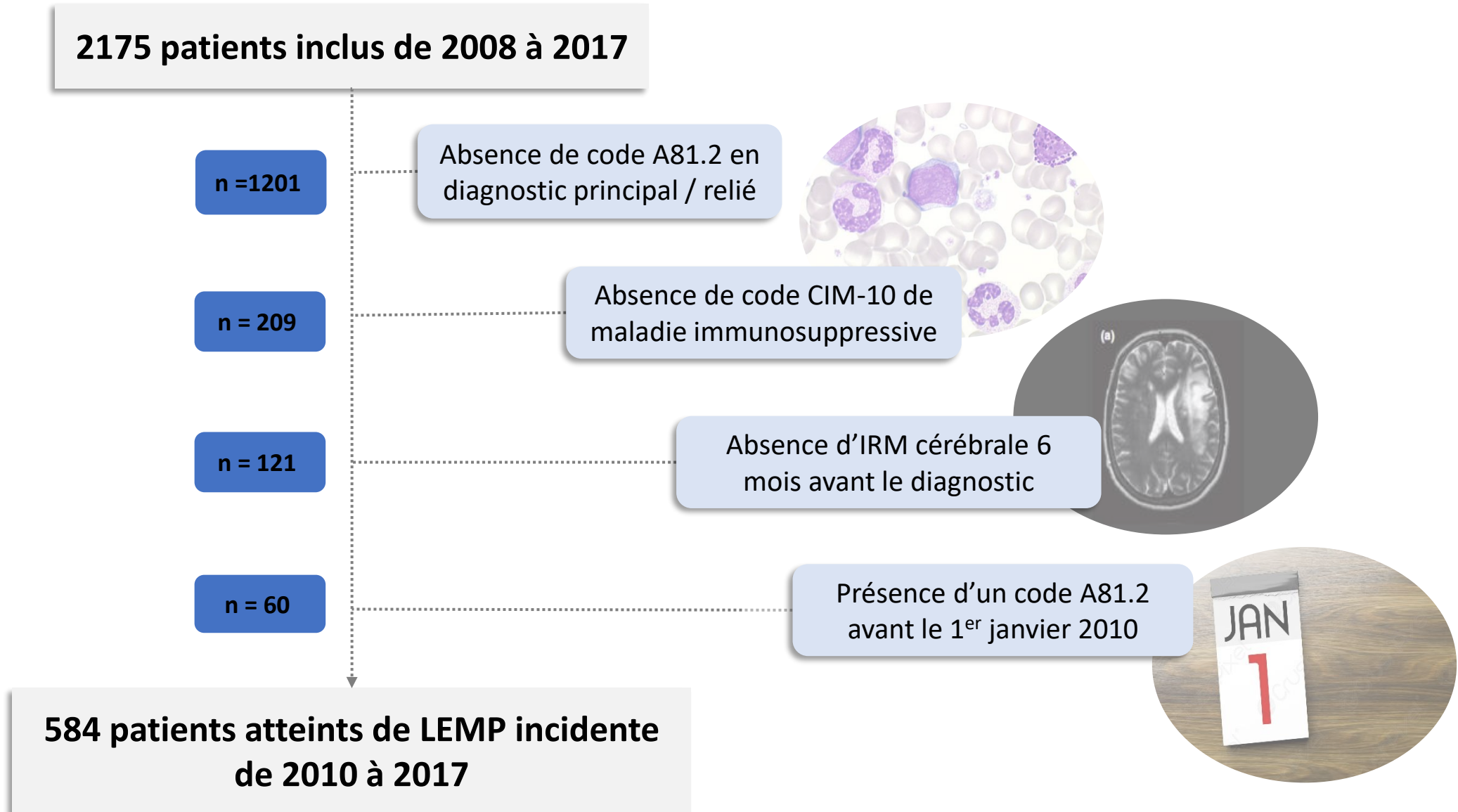


VPP brute 43.5%
Diagnostic rare et difficile
Iacobaeus et al 2018 : 43%
Anand et al 2019 : 32%

VPP post-algorithme 90.0%

Algorithme de sélection

Résultats (1) : Diagramme de flux



Résultats (2) : Incidence

Incidence moyenne de 2010 à 2017

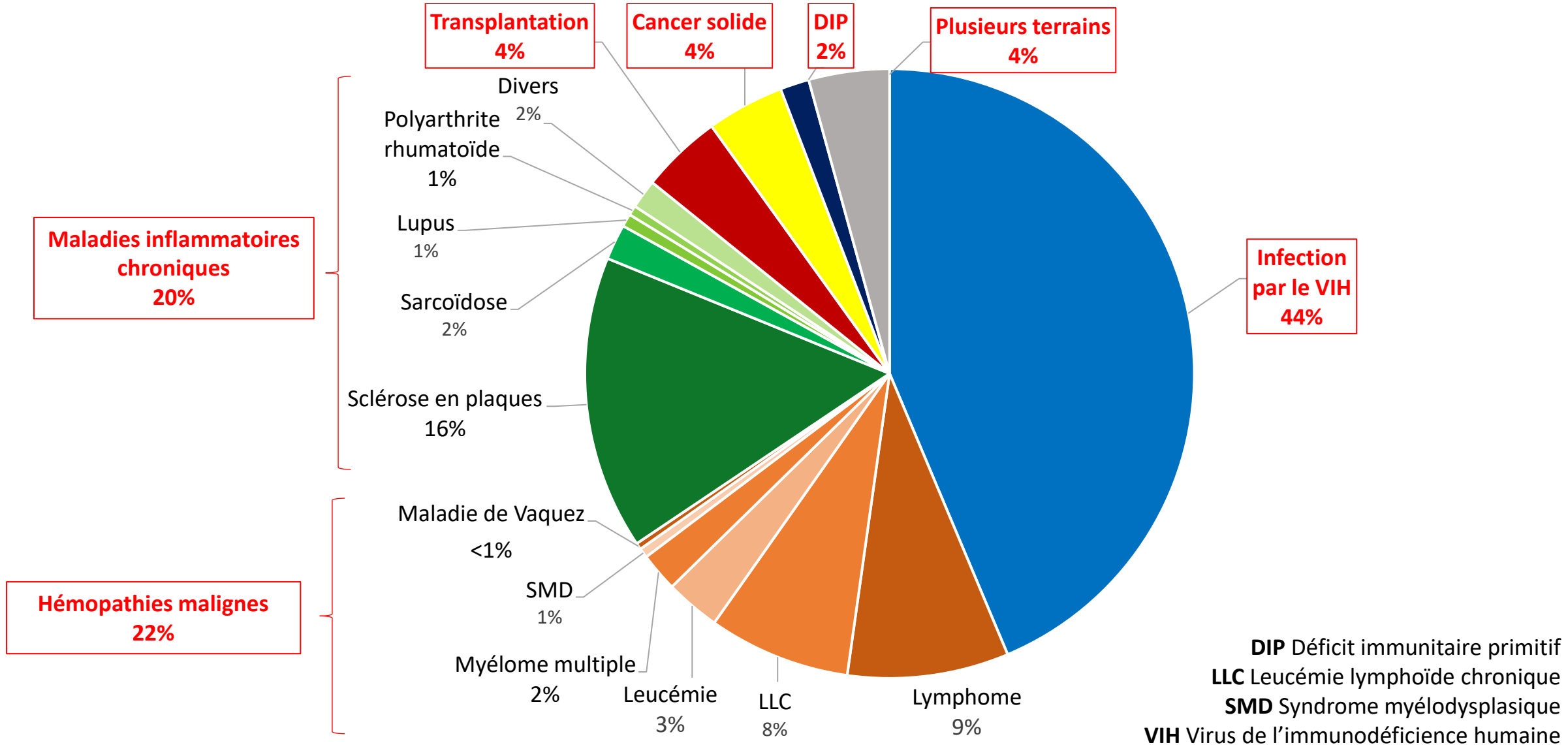
0.11 / 100,000 personne-années
IC 95% [0.10-0.12]

Age médian 52 ans [44-64]

58% d'hommes



Résultats (3) : Pathologies prédisposantes

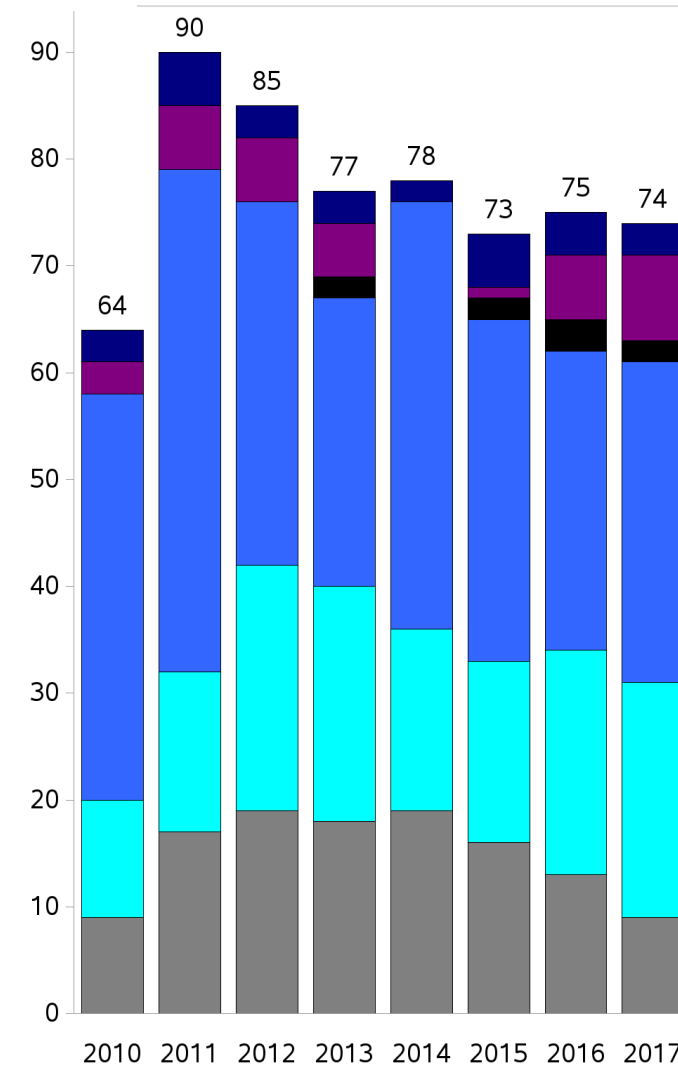


Résultats (4) : Evolution

**Incidence et terrains
stables de 2010 à 2017**

- Transplantation d'organe solide
- Cancer solide
- Déficit immunitaire primitif
- VIH
- Hémopathie maligne
- Maladie inflammatoire chronique

Fréquence



Année

Résultats (5) : Mortalité toute cause

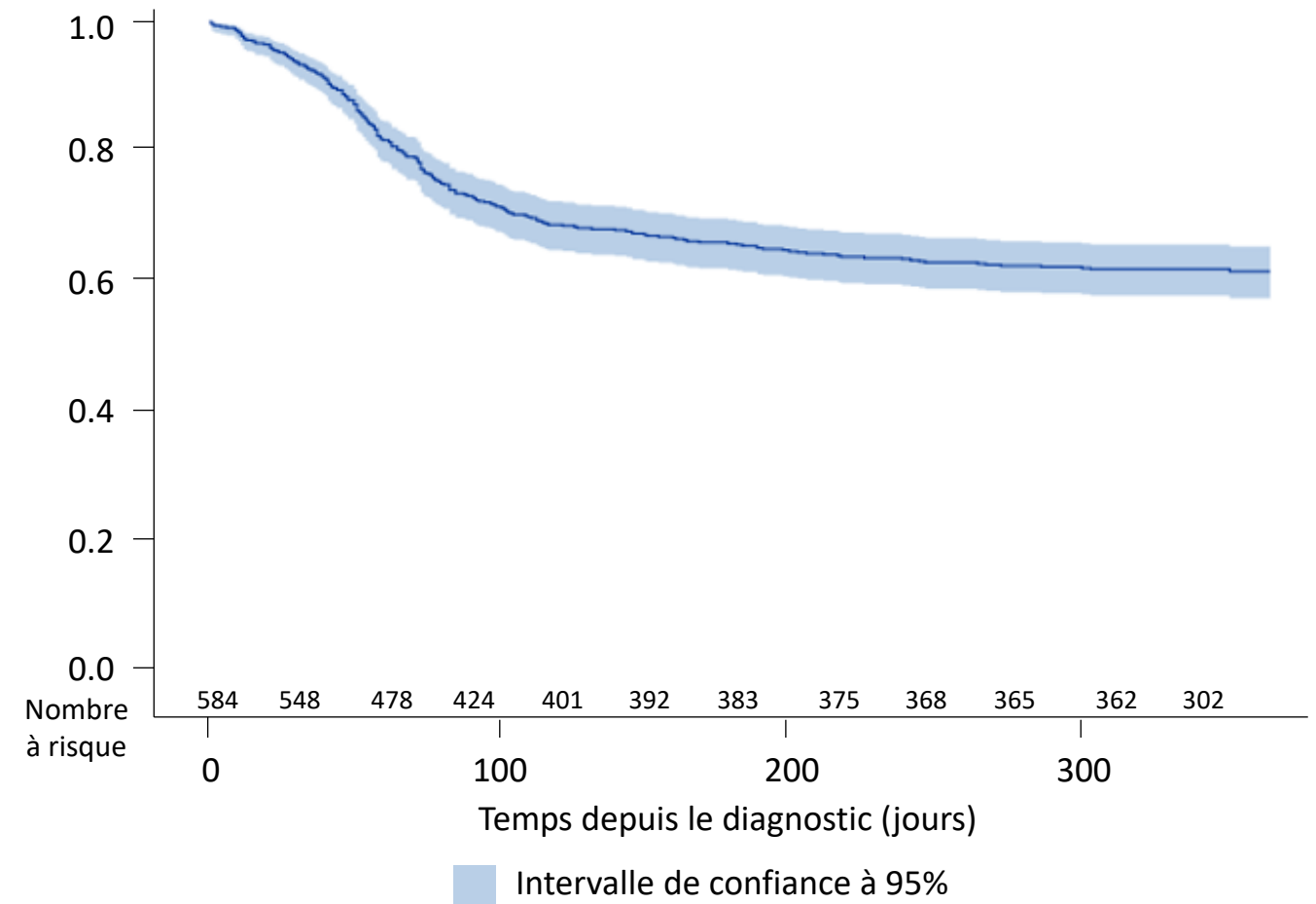
Mortalité toute cause à 1 an

38.2% IC 95% [34.2-42.2]

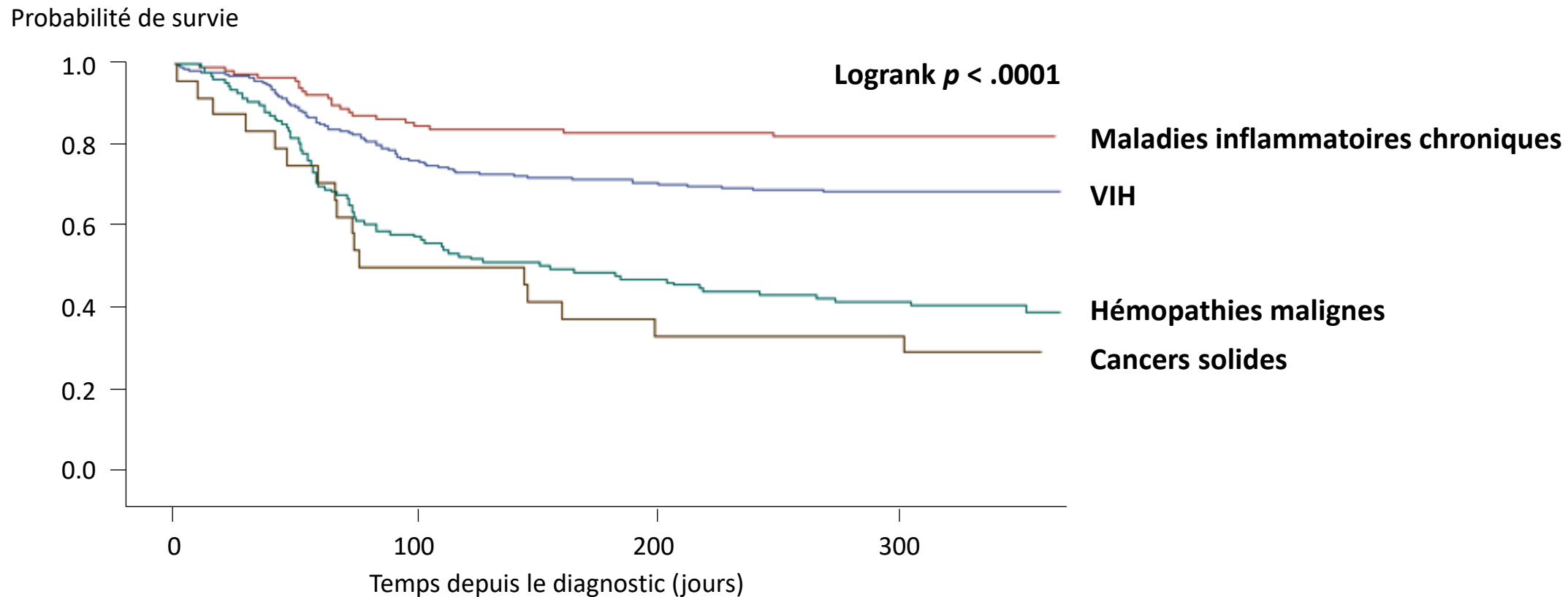
Délai médian du diagnostic au décès

63 jours [42-102]

Probabilité de survie



Résultats (6) : Mortalité par terrain

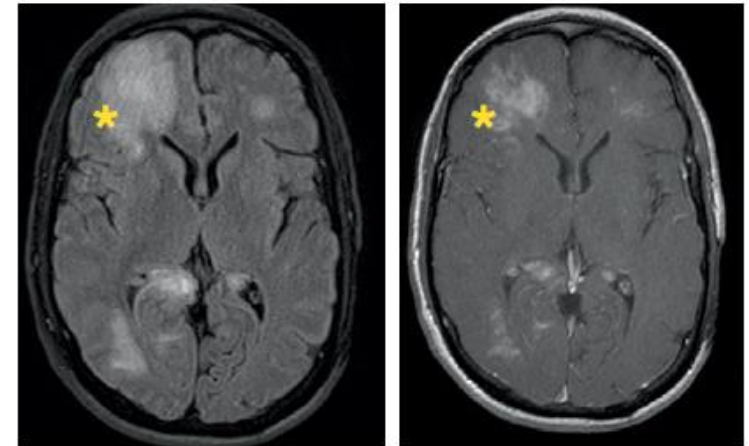


Résultats (7) : IRIS

Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

dans les 12 mois suivant le diagnostic

- **Incidence 7.0%** IC 95% [4.9-9.1]
- Age médian 46 ans [43-53]
- 58% d'hommes
- Délai médian 26 jours [0-43]
- **Mortalité 14.6%** IC 95% [3.8-25.4]
< mortalité sans IRIS ($p = 0.0001$)



A interpréter avec précaution :
sous-diagnostic, défaut de déclaration

Résultats (8) : Facteurs de risque de mortalité

Facteurs de risque
indépendants

Âge avancé

| Âge (années) | Hazard ratio ajusté |
|--------------|-------------------------|
| > 60 | 1 |
|]40-60] | 0.65 [0.45-0.93] |
|]20-40] | 0.55 [0.32-0.94] |

$p = 0.03$

Modèle de
Cox

Ajustement sur

1. Âge
2. Sexe
3. Pathologie immunosuppressive

Résultats (8) : Facteurs de risque de mortalité

Facteurs de risque indépendants

Âge avancé

Sexe masculin

| Âge (années) | Hazard ratio ajusté |
|--------------|-------------------------|
| > 60 | 1 |
|]40-60] | 0.65 [0.45-0.93] |
|]20-40] | 0.55 [0.32-0.94] |

$p = 0.03$

| Sexe | Hazard ratio ajusté |
|----------|-------------------------|
| Masculin | 1 |
| Féminin | 0.73 [0.54-0.98] |

$p = 0.03$

Modèle de Cox

Ajustement sur

1. Âge
2. Sexe
3. Pathologie immunosuppressive

Résultats (8) : Facteurs de risque de mortalité

Facteurs de risque indépendants

Âge avancé

| Âge (années) | Hazard ratio ajusté |
|--------------|-------------------------|
| > 60 | 1 |
|]40-60] | 0.65 [0.45-0.93] |
|]20-40] | 0.55 [0.32-0.94] |

$p = 0.03$

Sexe masculin

| Sexe | Hazard ratio ajusté |
|----------|-------------------------|
| Masculin | 1 |
| Féminin | 0.73 [0.54-0.98] |

$p = 0.03$

Cancer solide
Hémopathie maligne

| Pathologie prédisposante ajusté | Hazard ratio |
|------------------------------------|-------------------------|
| Maladies inflammatoires chroniques | 1 |
| VIH | 1.81 [1.12-2.96] |
| Hémopathies malignes | 3.31 [1.95-5.61] |
| Cancer solide | 4.60 [2.38-8.87] |

$p < 0.0001$

Modèle de Cox

Ajustement sur

1. Âge
2. Sexe
3. Pathologie immunosuppressive

Pronostic

Table 3 Prognostic factors of the evolution of progressive multifocal leukoencephalopathy

| Prognostic factors | |
|--|--|
| Favorable | Unfavorable |
| Detectable JCV-specific cellular immune response in blood or CSF | Undetectable JCV-specific cellular immune response in blood or CSF |
| Rapid clearance of JCV from CSF | Mass effect on MRI |
| CD4 count $>200 \mu\text{l}^{-1}$ at onset | Posterior fossa lesions |
| | High JC viral load in CSF |
| | CD4 count $<200 \mu\text{l}^{-1}$ at onset |



Sexe féminin
Maladie inflammatoire chronique
VIH

Age > 60 ans
Sexe masculin
Hémopathie maligne
Déficit immunitaire primitif
Cancer

Discussion : Limites

- **SNDS** : pas de description clinique, ni résultats biologiques ou d'imagerie
 - Etude préliminaire multicentrique : algorithme de sélection **VPP 90,0%**
 - **Incidence en accord avec les données nord-européennes récentes** (Suède Iacobaeus *et al.*, *Neurology* 2018; Finlande Kartau *et al.*, *Open Forum Infect Dis* 2019)
- **Exclusion des cas de LEMP survenant sans immunosuppression sous-jacente**
(~6% Iacobaeus *et al.*, *Neurology* 2018)
- Description de l'**exposition médicamenteuse** limitée

Conclusion



**La plus grande cohorte de LEMP incidentes
tout terrain confondu (584 patients)**

Conclusion



La plus grande cohorte de LEMP incidentes
tout terrain confondu (584 patients)



Des données épidémiologiques nouvelles

- **Sexe masculin** associé à une plus grande mortalité
- **Cancer solide** associé au pronostic le plus sombre
- Mortalité des **hémopathies malignes, transplantés d'organe solide et déficits immunitaires primitifs** moindre que celle rapportée dans la littérature

Conclusion



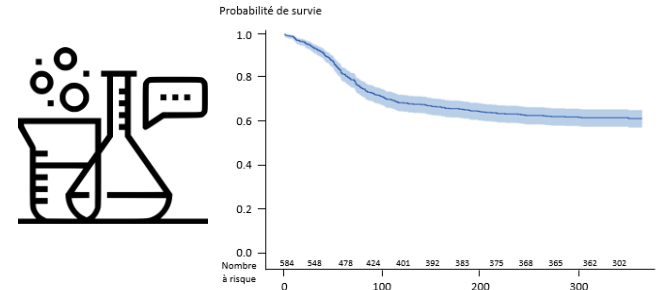
La plus grande cohorte de LEMP incidentes
tout terrain confondu (584 patients)



Des données épidémiologiques nouvelles

- **Sexe masculin** associé à une plus grande mortalité
- **Cancer solide** associé au pronostic le plus sombre
- Mortalité des **hémopathies malignes, transplantés d'organe solide et déficits immunitaires primitifs** moindre que celle rapportée dans la littérature

Interprétation des
essais thérapeutiques





Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions

Marine Joly,^{1,†} Cécile Conte,^{2,†} Charles Cazanave,³ Vincent Le Moing,⁴
Pierre Tattevin,⁵ Pierre Delobel,^{1,6} Agnès Sommet^{2,‡}
and Guillaume Martin-Blondel^{1,6,‡}

[†]These authors contributed equally to this work.

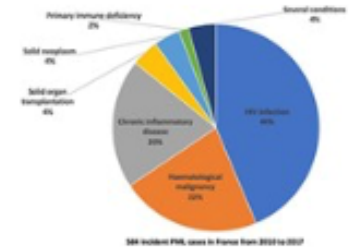
[‡]These authors contributed equally to this work.

EDITOR'S CHOICE

Progressive multifocal leukoencephalopathy: epidemiology and spectrum of predisposing conditions

Marine Joly et al.

Joly et al. present epidemiological data on the largest cohort to date of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. HIV infection remains the main predisposing condition, while solid neoplasm is associated with the worst prognosis. Outcomes appear to be poorer for male compared with female patients.



Perspectives

1

**ICIP, APITHEM, Etude pilote
physiopathologique prospective
descriptive non comparative
multicentrique**

| | Inclusion Diagnostic M 0 | Visite M 1 +/- 7 jours | Visite M 3 +/- 15 jours | Visite M 6 +/- 15 jours (fin d'étude) | Visite supplémentaire en cas aggravation |
|-----------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|--|--|
| Consentement | ✓ | | | | |
| Examen clinique | <ul style="list-style-type: none"> • Examen neuro, mRS, PS, NIHSS, intervention thérapeutique • 47 mL sang, 5 mL urine, 2 mL LCS <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1/ Mesure de l'expression lymphocytaire des molécules de checkpoint immunitaire et de cytotoxicité réalisé dans les centres participants ▪ 2/ Analyse phénotypique de l'expression molécules CPI et détection in vitro réponses lymphocytaires antivirales ▪ 3/ Mesure de la charge virale JC sang urine et LCS et analyse phylogénétique • IRM 3 Tesla | | | | |
| Bilan biologique initial et suivi | | | | | |
| Ponction lombaire | | | | | |
| IRM cérébrale | | | | | |
| Recherche des Evl | | | | | |

Corrélation épuisement immunitaire, réponses immunitaires fonctionnelles, et évolution clinique et virologique

Perspectives

1

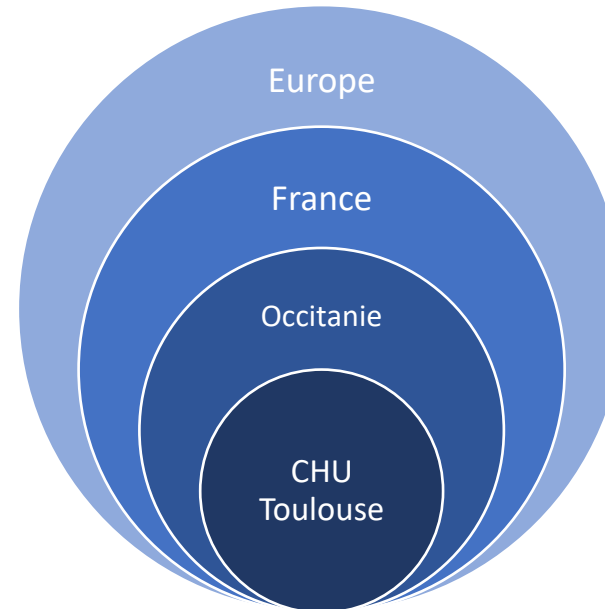
**ICIP, APITHEM, Etude pilote
physiopathologique prospective
descriptive non comparative
multicentrique**

| | Inclusion Diagnostic M 0 | Visite M 1 +/- 7 jours | Visite M 3 +/- 15 jours | Visite M 6 +/- 15 jours (fin d'étude) | Visite supplémentaire en cas aggravation |
|-----------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|--|--|
| Consentement | ✓ | | | | |
| Examen clinique | <ul style="list-style-type: none">Examen neuro, mRS, PS, NIHSS, intervention thérapeutique47 mL sang, 5 mL urine, 2 mL LCS<ul style="list-style-type: none">1/ Mesure de l'expression lymphocytaire des molécules de checkpoint immunitaire et de cytotoxicité réalisé dans les centres participants2/ Analyse phénotypique de l'expression molécules CPI et détection in vitro réponses lymphocytaires antivirales3/ Mesure de la charge virale JC sang urine et LCS et analyse phylogénétiqueIRM 3 Tesla | | | | |
| Bilan biologique initial et suivi | | | | | |
| Ponction lombaire | | | | | |
| IRM cérébrale | | | | | |
| Recherche des Evl | | | | | |

Corrélation épuisement immunitaire, réponses immunitaires fonctionnelles, et évolution clinique et virologique

2

Cohorte prospective



Collection d'échantillons
biologiques



Perspectives

1

**ICIP, APITHEM, Etude pilote
physiopathologique prospective
descriptive non comparative
multicentrique**

| | Inclusion Diagnostic M 0 | Visite M 1 +/- 7 jours | Visite M 3 +/- 15 jours | Visite M 6 +/- 15 jours (fin d'étude) | Visite supplémentaire en cas aggravation |
|-----------------------------------|--|------------------------------|-------------------------------|--|--|
| Consentement | ✓ | | | | |
| Examen clinique | • Examen neuro, mRS, PS, NIHSS, intervention thérapeutique | | | | |
| Bilan biologique initial et suivi | • 47 mL sang, 5 mL urine, 2 mL LCS | | | | |
| Ponction lombaire | ▪ 1/ Mesure de l'expression lymphocytaire des molécules de checkpoint immunitaire et de cytotoxicité réalisé dans les centres participants | | | | |
| IRM cérébrale | ▪ 2/ Analyse phénotypique de l'expression molécules CPI et détection in vitro réponses lymphocytaires antivirales | | | | |
| Recherche des Evl | ▪ 3/ Mesure de la charge virale JC sang urine et LCS et analyse phylogénétique | | | | |
| | • IRM 3 Tesla | | | | |

Corrélation épuisement immunitaire, réponses immunitaires fonctionnelles, et évolution clinique et virologique

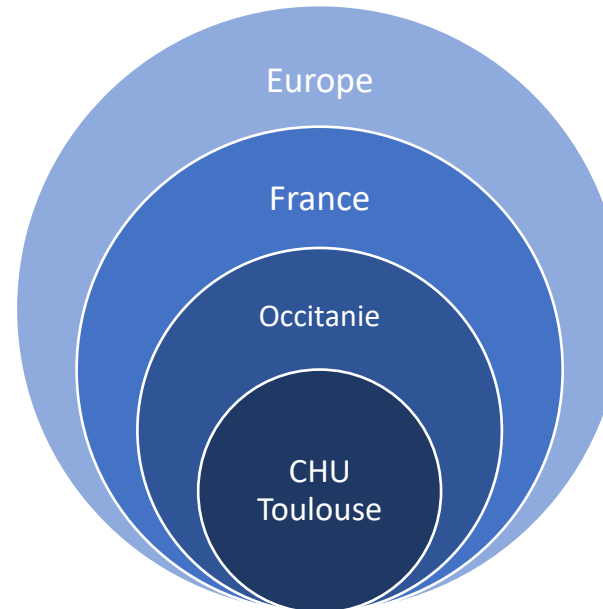
2

Cohorte prospective

3

Essai thérapeutique

ASCEND-JC VST01, Cellevolve, Q2 2023
Essai contrôlé randomisé en aveugle US/Europe



Collection d'échantillons
biologiques



Remerciements

Toulouse PML Study group

- Guillaume Martin-Blondel, Pierre Delobel, Alexa Debard, Rebecca Lajaunie, Xavier Boumaza (SMIT)
- Damien Biotti, Jonathan Ciron (Neurologie)
- Agnès Sommet, Vanessa Rousseau, Baptiste Bonneau (Méthodologie)
- Emmanuel Treiner, Roland Liblau (Immunologie)
- Sébastien Lhomme (Virologie)
- Fabrice Bonneville (Neuroradiologie)

Département d'Information Médicale

- Dr Defez-Fougeron, CHU de Montpellier
- Pr Josiane Holstein, Dr Alexandre Scanff, CHU de Rennes
- Dr Hélène Derumeaux, CHU de Toulouse

Merci de votre attention !

