

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

Marine Joly¹, Cécile Conte², Charles Cazanave³, Vincent Le Moing⁴, Pierre Tattevin⁵, Pierre Delobel^{1,6}, Agnès Sommet², **Guillaume Martin-Blondel**^{1,6}

¹ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse

² Service de Pharmacologie Médicale, CIC 1436, CHU de Toulouse

³ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux

⁴ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Montpellier

⁵ Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Rennes

⁶ Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity) INSERM UMR1291 - CNRS UMR5051, Université de Toulouse III

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Martin-Blondel Guillaume

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

 L'orateur ne souhaite pas répondre

 Consultant ou membre d'un conseil scientifique

Cellvolve

OUI NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents

GILEAD

OUI NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

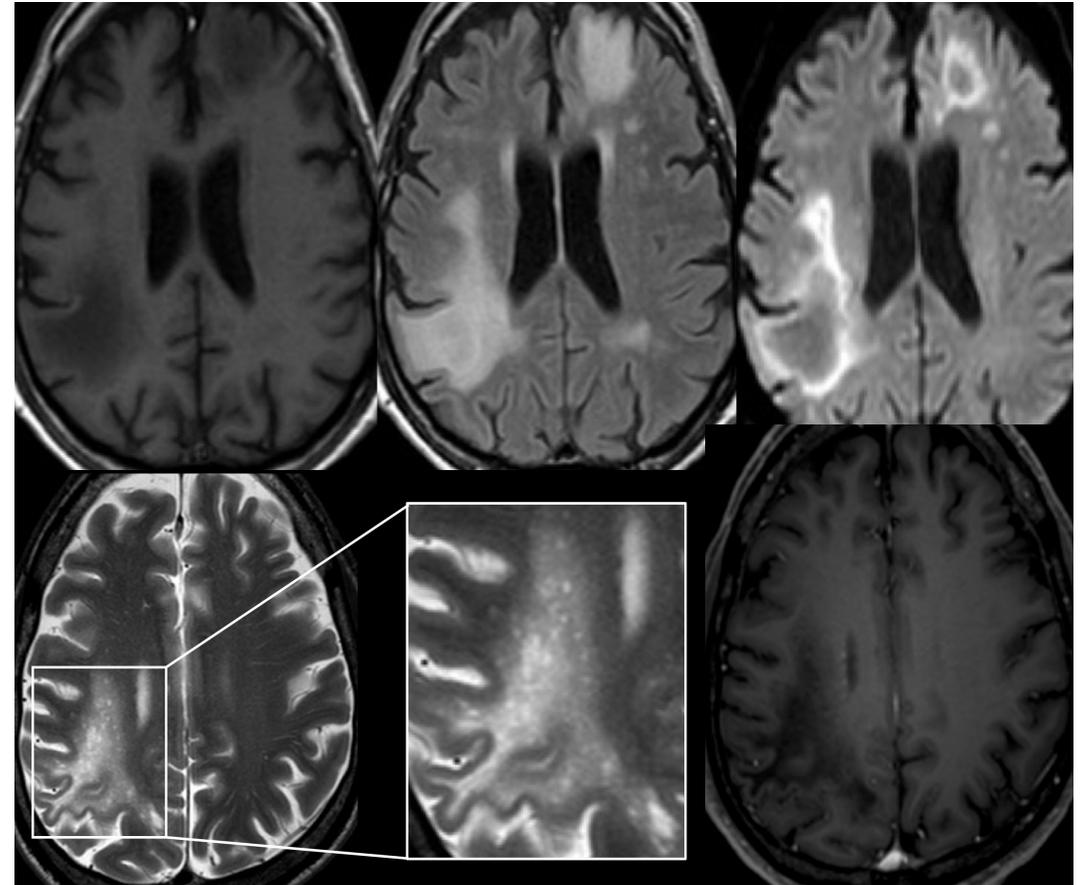
 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

Etude APITHEM ICIP

OUI NON

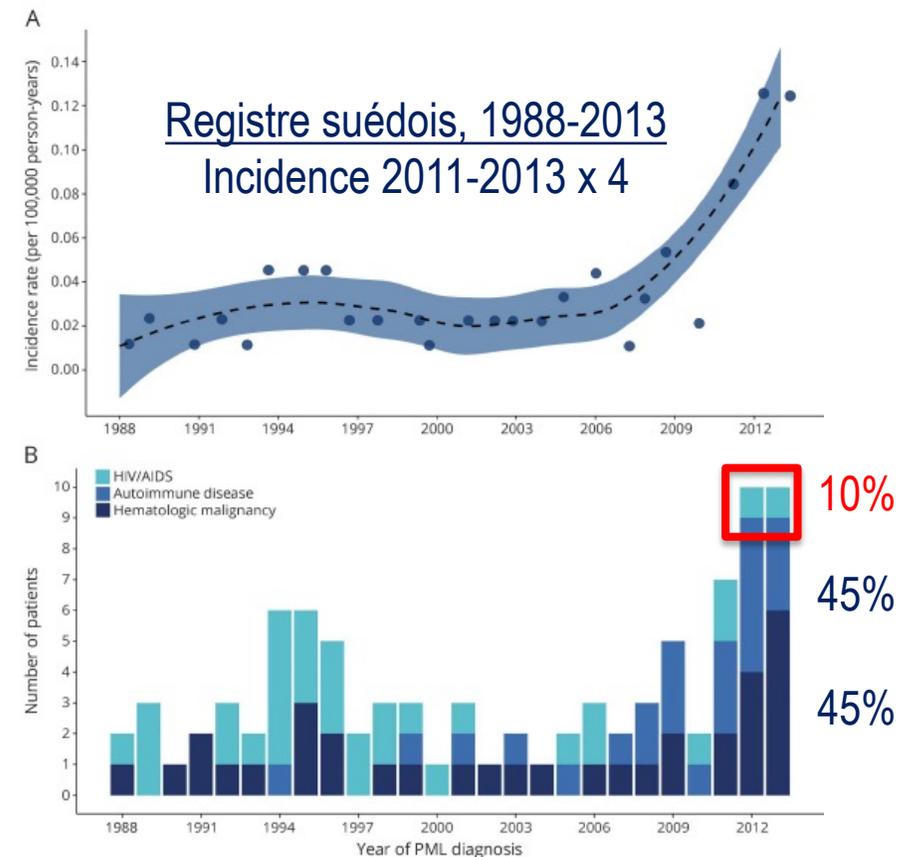
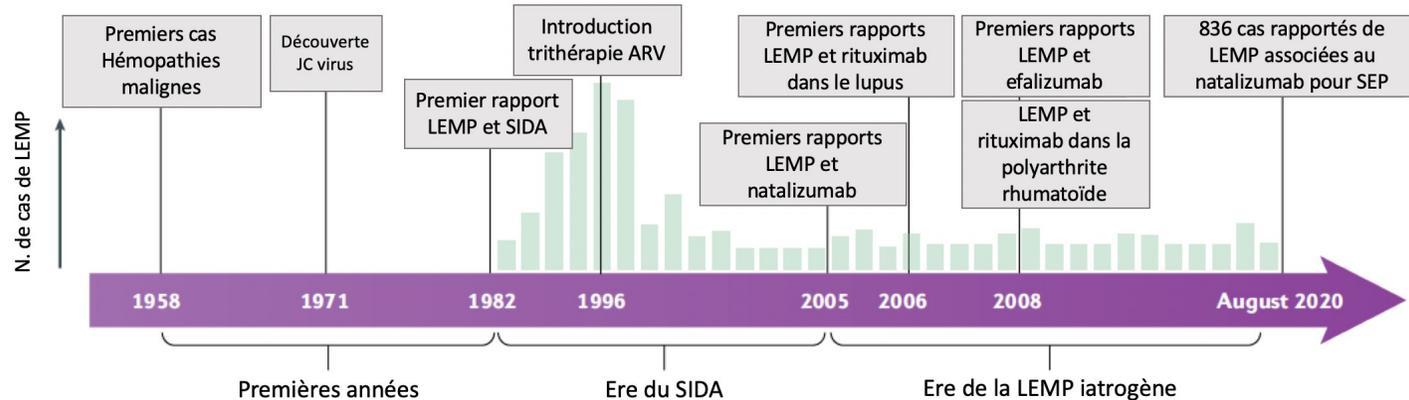
La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

- 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
- **Manque de données épidémiologiques globales** sur cette pathologie rare



Iconographie Dr. C. Ribaute, CHU Toulouse

Evolution épidémiologique



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

Matériel et Méthodes

Systeme National des Données de Santé (SNDS)



PMSI
LEMP ↔ Code CIM-10 A81.2

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



Cohorte de patients atteints de LEMP incidente



Etude préliminaire de validation



115 patients Code CIM-10 A81.2
50 patients atteints de LEMP

VPP brute

43.5% IC 95% [34.4-42.5]

Algorithme de sélection:

1. Absence de code A81.2 en diagnostic principal / relié
2. Absence de code CIM-10 de maladie immunosuppressive
3. Absence d'IRM cérébrale 6 mois avant le diagnostic
4. Absence de code A81.2 avant le 1^{er} janvier 2010

VPP post-algorithme

90.0% IC 95% [81.7-98.3]

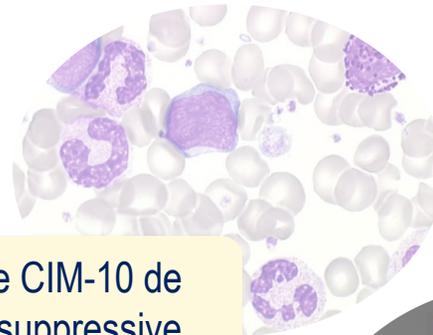
5 faux positifs
5 faux négatifs

Résultats (1) : Diagramme de flux

2175 patients inclus de 2008 à 2017

n = 1201

Absence de code A81.2 en diagnostic principal / relié

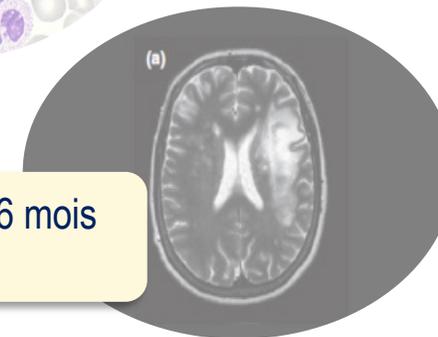


n = 209

Absence de code CIM-10 de maladie immunosuppressive

n = 121

Absence d'IRM cérébrale 6 mois avant le diagnostic



n = 60

Absence de code A81.2 avant le 1^{er} janvier 2010



584 patients atteints de LEMP incidente de 2010 à 2017

Résultats (2) : Incidence

Incidence moyenne de 2010 à 2017

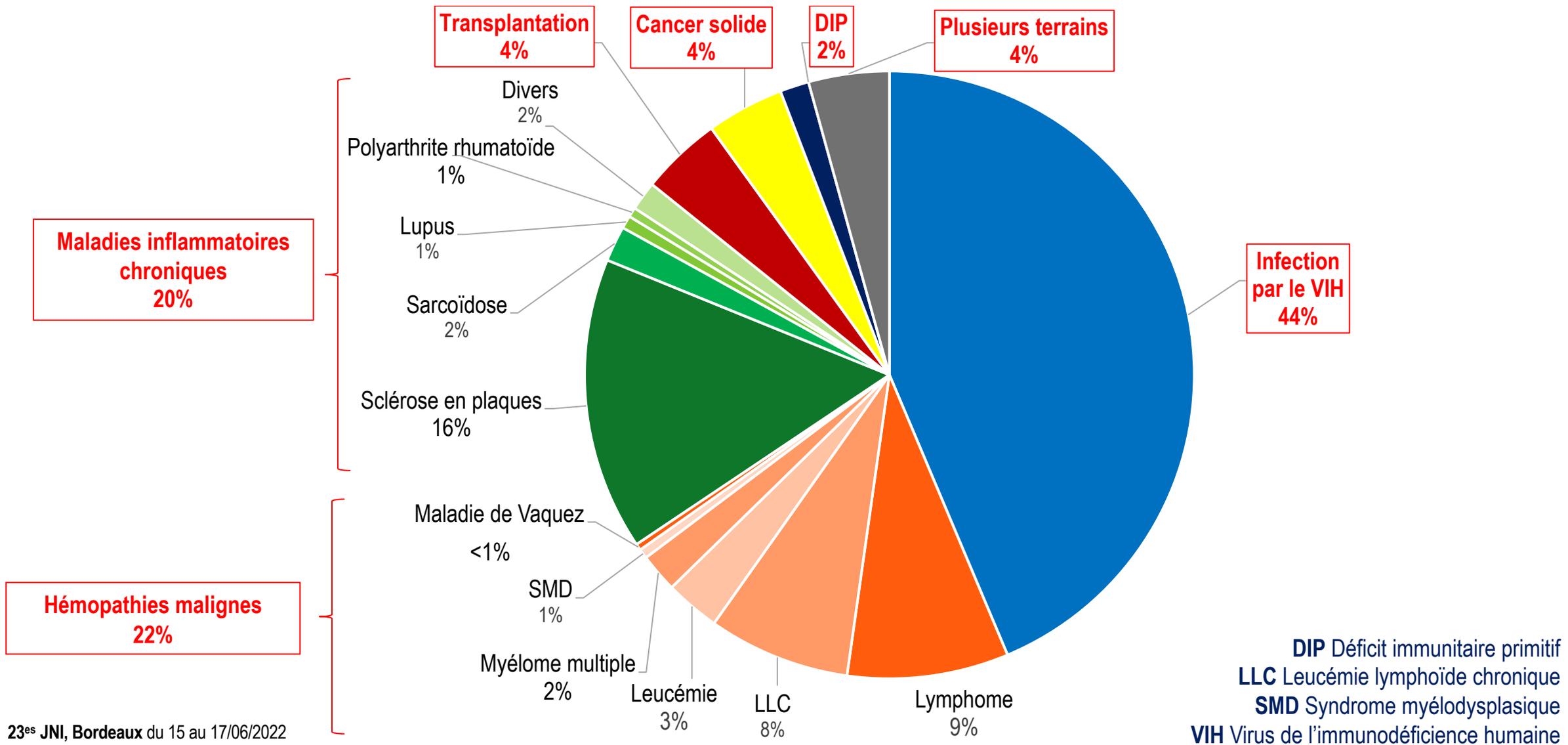
0.11 / 100,000 personne-années
IC 95% [0.10-0.12]

Age médian 52 ans [44-64]

58% d'hommes



Résultats (3) : Pathologies prédisposantes

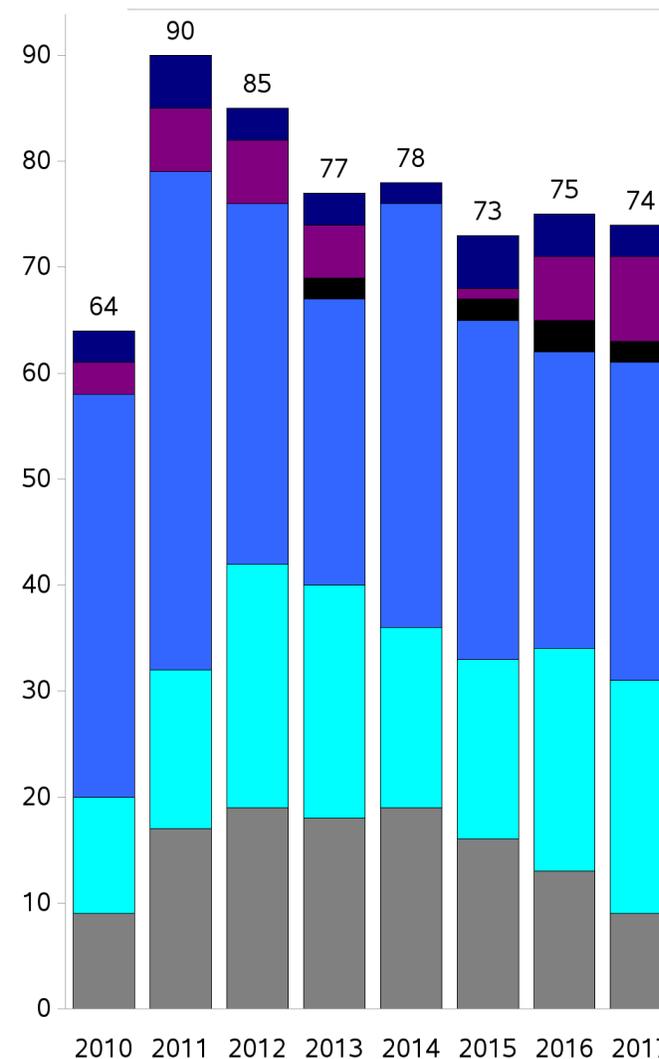


Résultats (4) : Evolution

**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) : Exposition médicamenteuse

➤ Dans les 12 mois précédant le diagnostic

- Corticoïdes chez 48,8% des patients (homogène sauf PVVIH)
- Rituximab chez 13,9% : hémopathies > DIP > TOS
 - Présence de cofacteurs immunosuppresseurs
- Natalizumab chez 13,7% des patients (85,9% des patients SEP)
- Autres médicaments immunosuppresseurs : TOS > hémopathies > maladies inflammatoires

Résultats (6) : Mortalité toute cause confondue

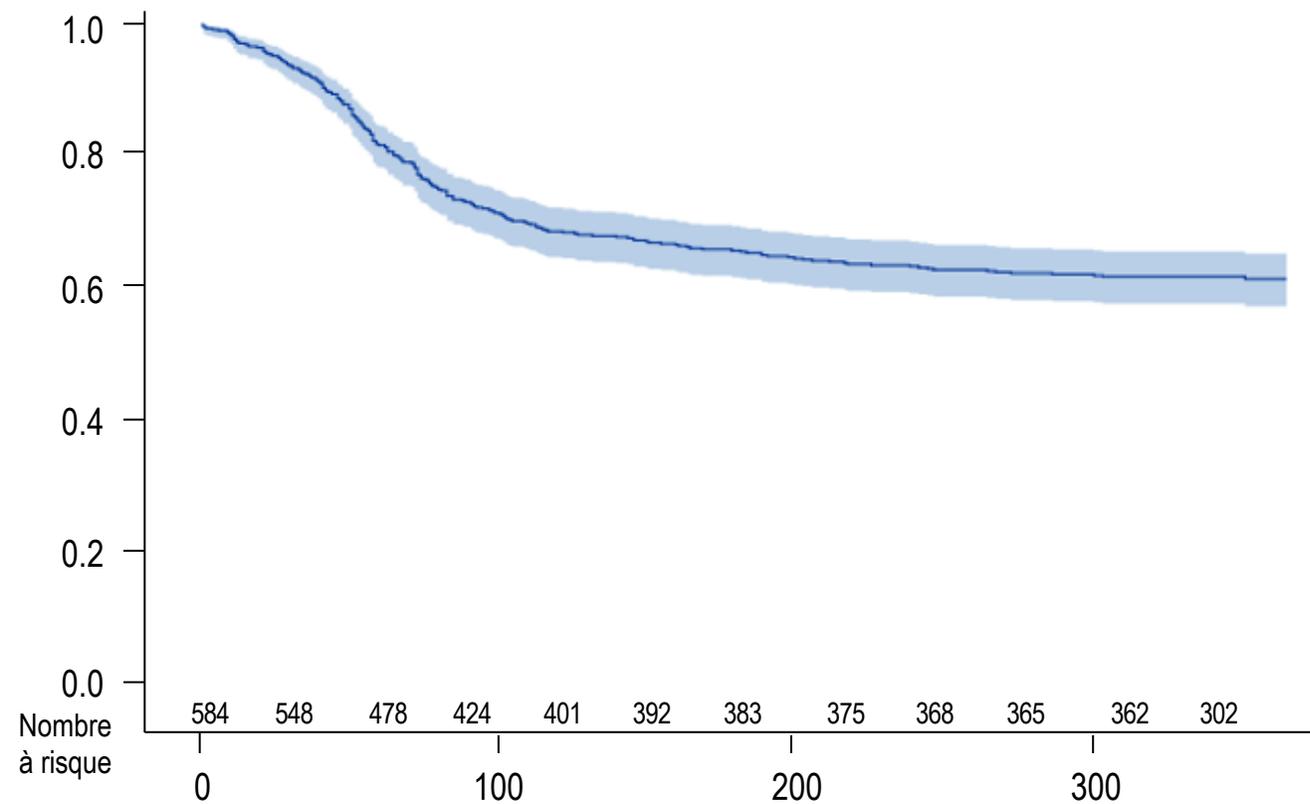
Mortalité toute cause à 1 an

38.2% IC 95% [34.2-42.2]

Délai médian du diagnostic au décès

63 jours [42-102]

Probabilité de survie

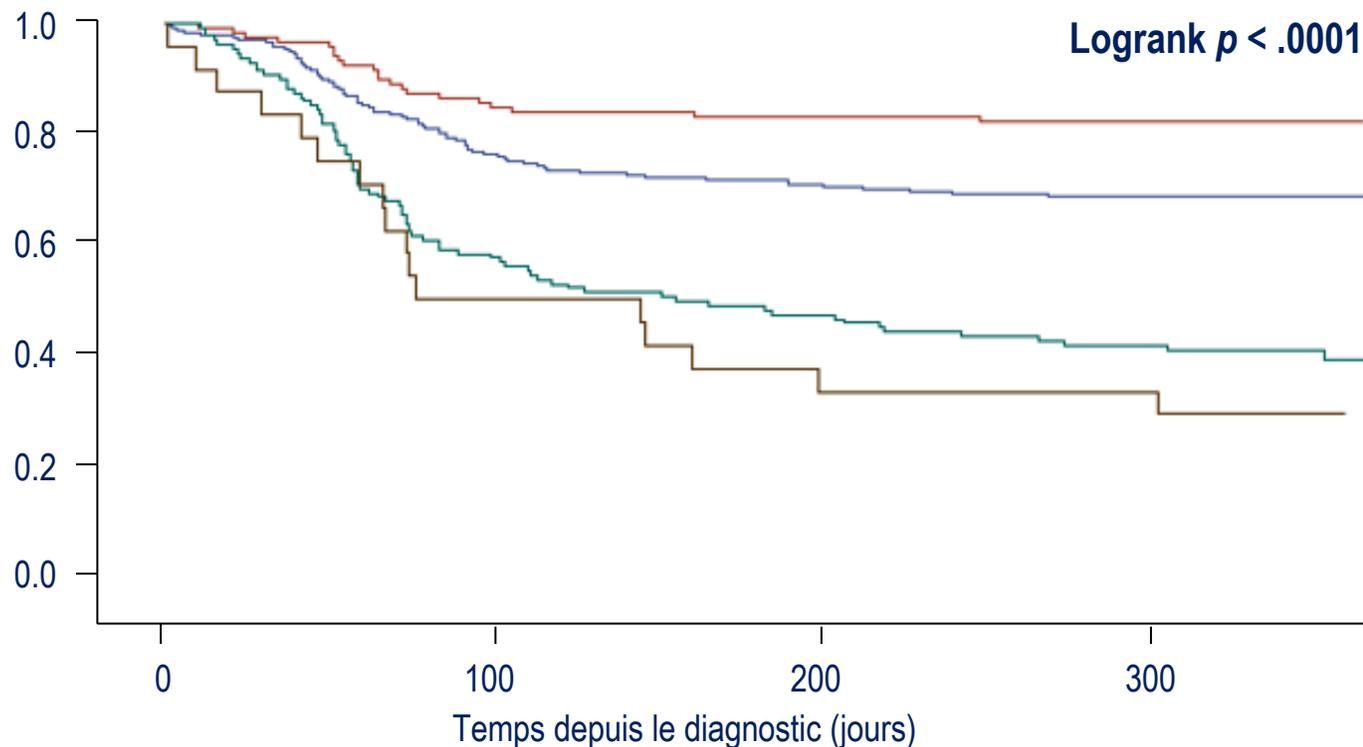


Temps depuis le diagnostic (jours)

Intervalle de confiance à 95%

Résultats (7) : Mortalité par terrain

Probabilité de survie



Maladies inflammatoires chroniques

VIH

Hémopathies malignes

Cancers solides

Terrain	Mortalité à 12 mois
Maladie inflam.	17%
VIH	33%
Transplanté	43%
Déficit primitif	44%
Hémopathies	61%
Cancer	69%

Résultats (8) : Facteurs de risque de mortalité

Facteurs de risque indépendants

Âge avancé

Sexe masculin

Cancer solide
Hémopathie maligne

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]

$p = 0.03$

Pathologie prédisposante	Hazard ratio ajusté
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

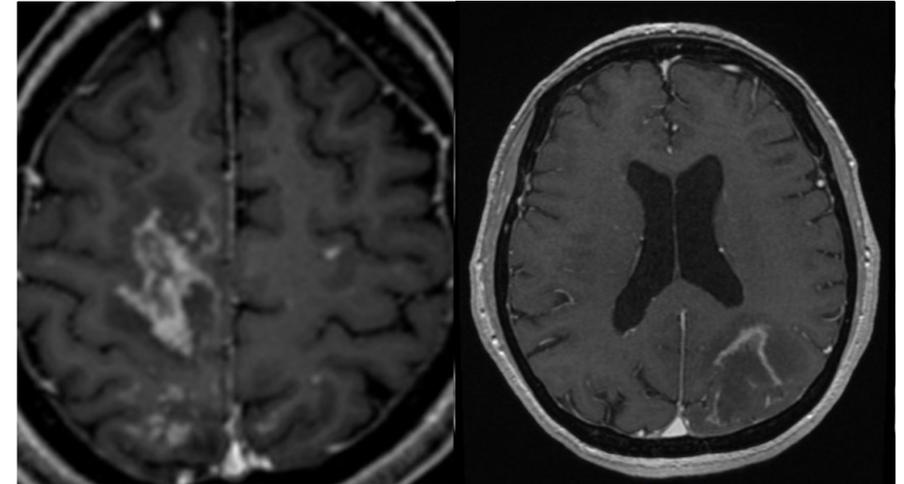
1. Âge
2. Sexe
3. Pathologie immunosuppressive

Résultats (9) : 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**

Limites

- **SNDS** : mauvaise fiabilité du codage PMSI pour le diagnostic de LEMP
 - 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)
- **Sous-estimation probable de l'incidence de l'IRIS**
- Description non exhaustive de l'**exposition médicamenteuse**, sans indication de posologie
- Pas de description possible des **interventions thérapeutiques**

Conclusion

- La plus grande cohorte de cas de LEMP à ce jour (584 patients)
- Maladie orpheline dont l'incidence est stable
- L'infection par le VIH reste le terrain prédisposant le plus fréquent
- Des données épidémiologiques nouvelles:
 - Sexe masculin associé à une plus grande mortalité
 - Cancer solide associé au pronostic le plus sombre, suivi des hémopathies malignes
 - Mortalité des patients avec hémopathies malignes, transplantation d'organe solide et déficits immunitaires primitifs moindre que celle rapportée dans la littérature

Remerciements

Merci de votre attention

PML Study group, CHU de Toulouse

Pr Fabrice Bonneville

Dr Sébastien Lhomme

Dr Jonathan Ciron, Dr Damien Biotti

Pr Emmanuelle Uro-Coste

**Pr Pierre Delobel, Dr Alexa Debard, Dr Xavier Boumaza,
Dr Rebecca Lajaunie, Dr Marine Joly**

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