

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

Marine Joly<sup>1</sup>, Cécile Conte<sup>2</sup>, Charles Cazanave<sup>3</sup>, Vincent Le Moing<sup>4</sup>, Pierre Tattevin<sup>5</sup>, Pierre Delobel<sup>1,6</sup>, Agnès Sommet<sup>2</sup>, **Guillaume Martin-Blondel**<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup> Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse

<sup>2</sup> Service de Pharmacologie Médicale, CIC 1436, CHU de Toulouse

<sup>3</sup> Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Bordeaux

<sup>4</sup> Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Montpellier

<sup>5</sup> Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Rennes

<sup>6</sup> 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

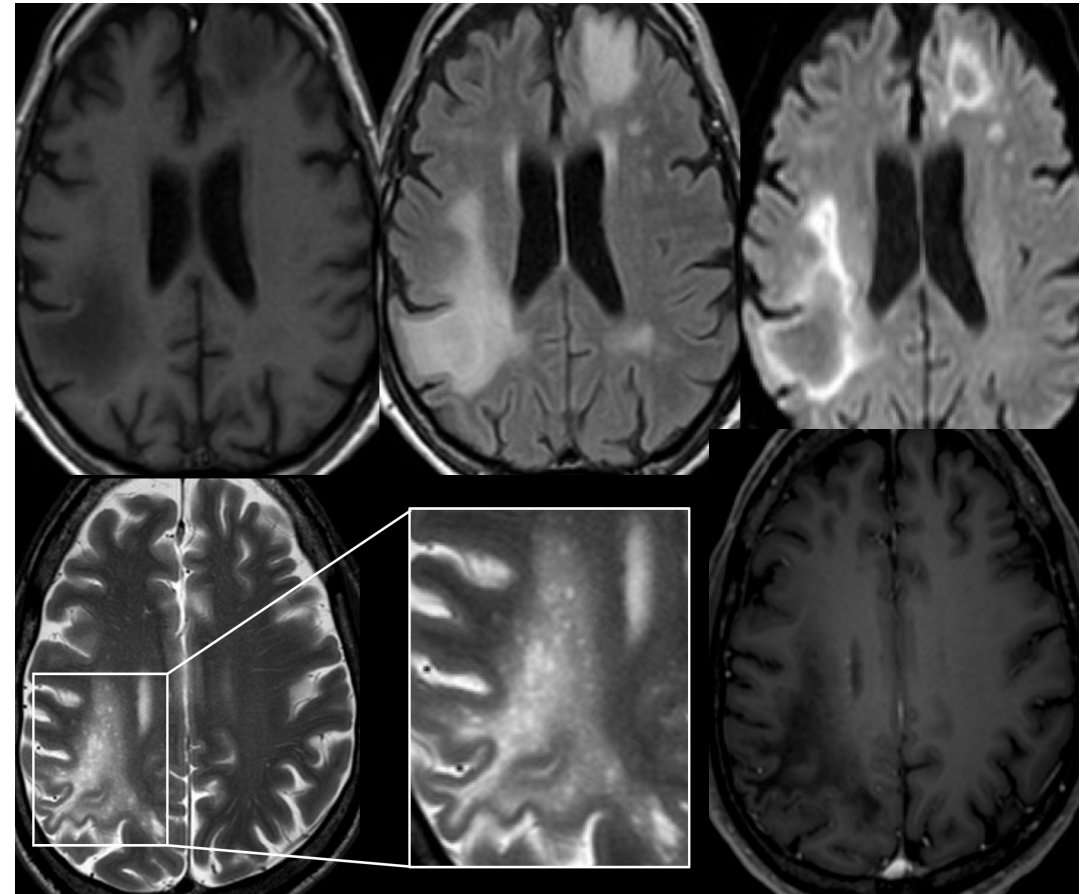
 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

Etude APITHEM ICIP

OUI  NON

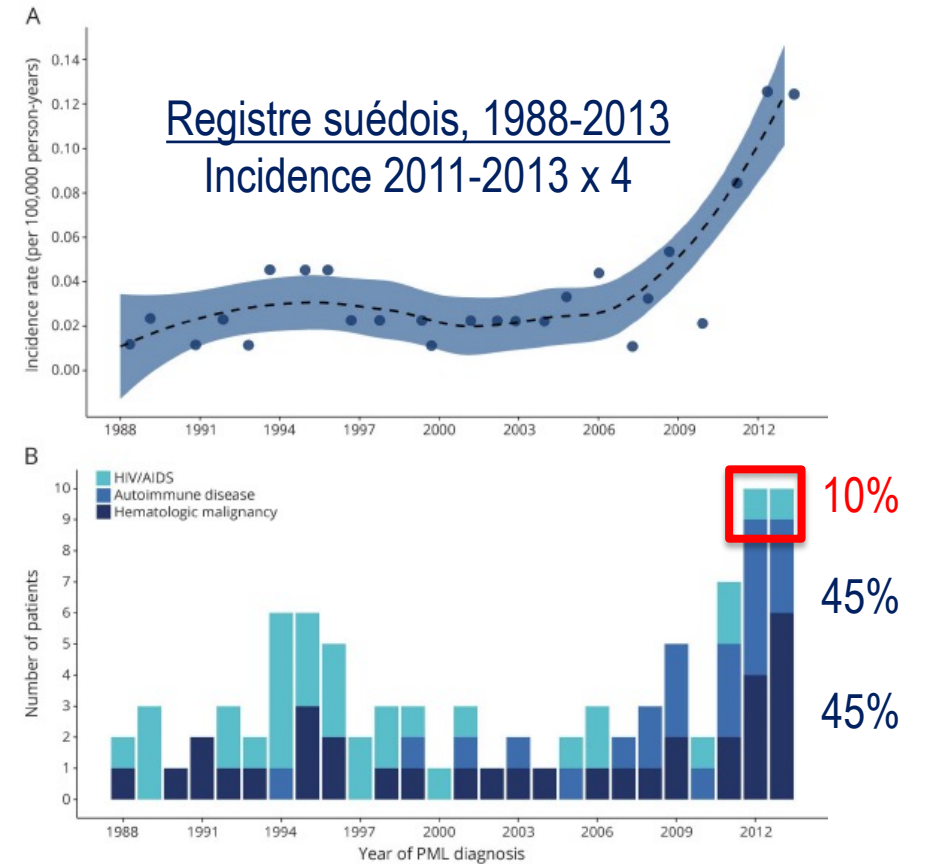
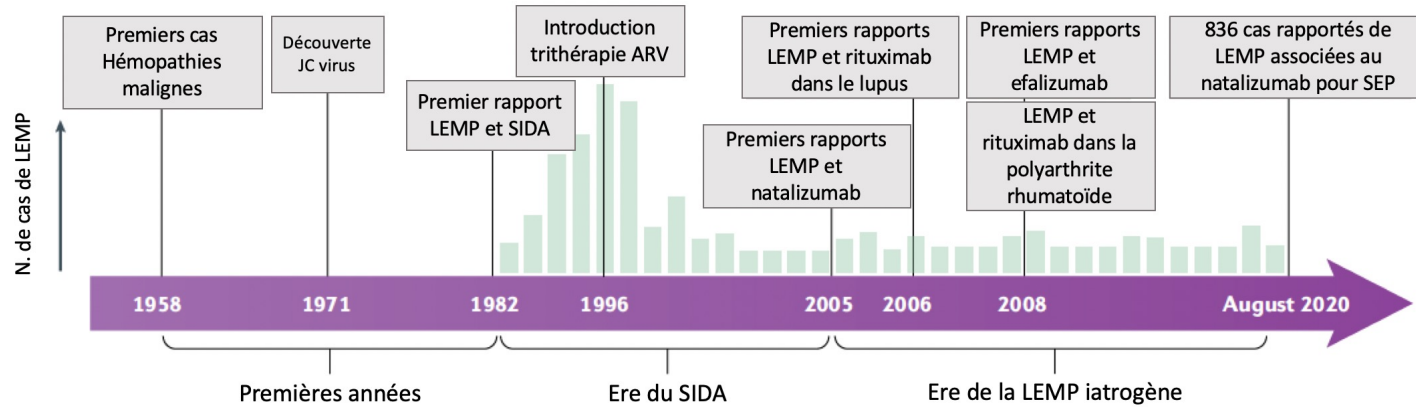
# La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

- 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<sup>er</sup> janvier 2010

**VPP post-algorithme**  
90.0% IC 95% [81.7-98.3]

5 faux positifs  
5 faux négatifs

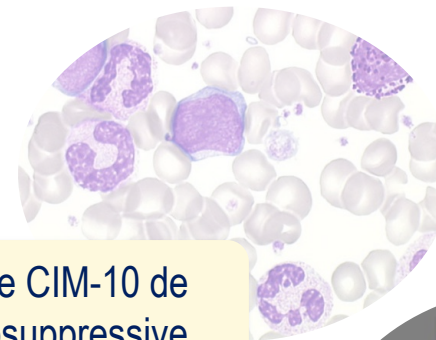


# Résultats (1) : Diagramme de flux

2175 patients inclus de 2008 à 2017

n = 1201

Absence de code A81.2 en diagnostic principal / relié

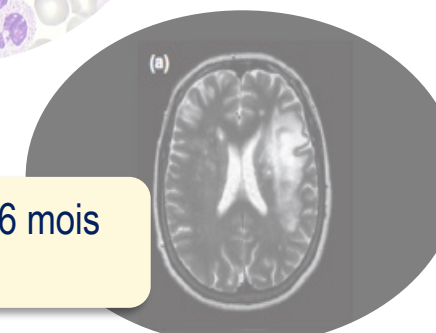


n = 209

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<sup>er</sup> janvier 2010



584 patients atteints de LEMP incidente de 2010 à 2017



## Résultats (2) : Incidence

Incidence moyenne de 2010 à 2017

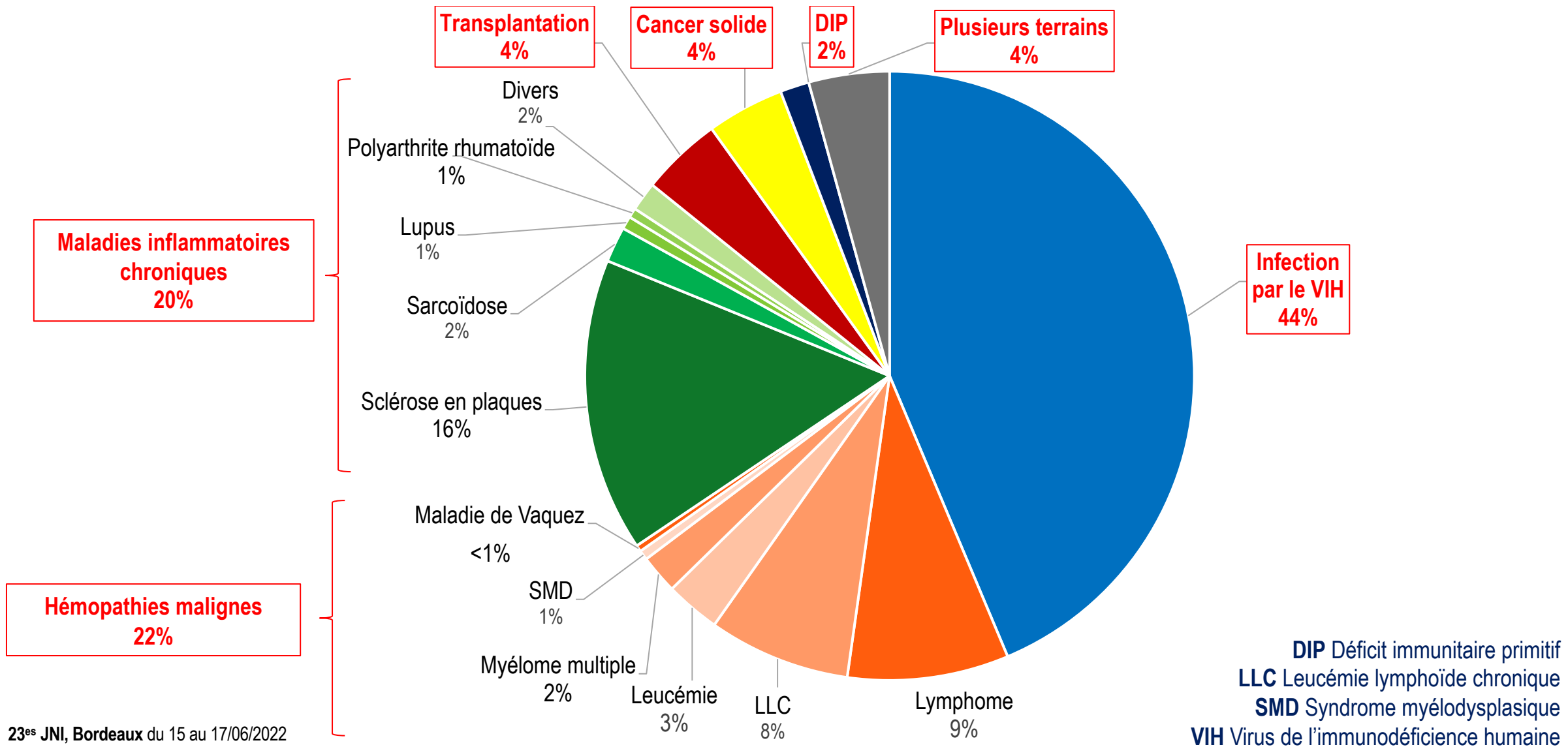
**0.11 / 100,000 personne-années**  
IC 95% [0.10-0.12]

**Age médian 52 ans [44-64]**

**58% d'hommes**



# Résultats (3) : Pathologies prédisposantes

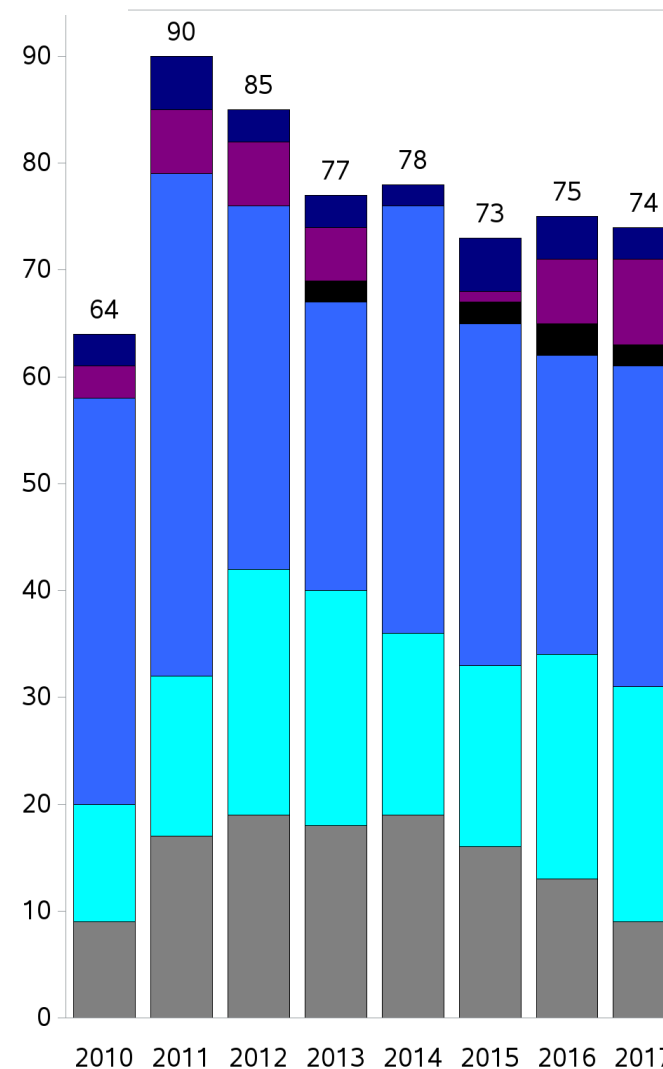


# Résultats (4) : Evolution

**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

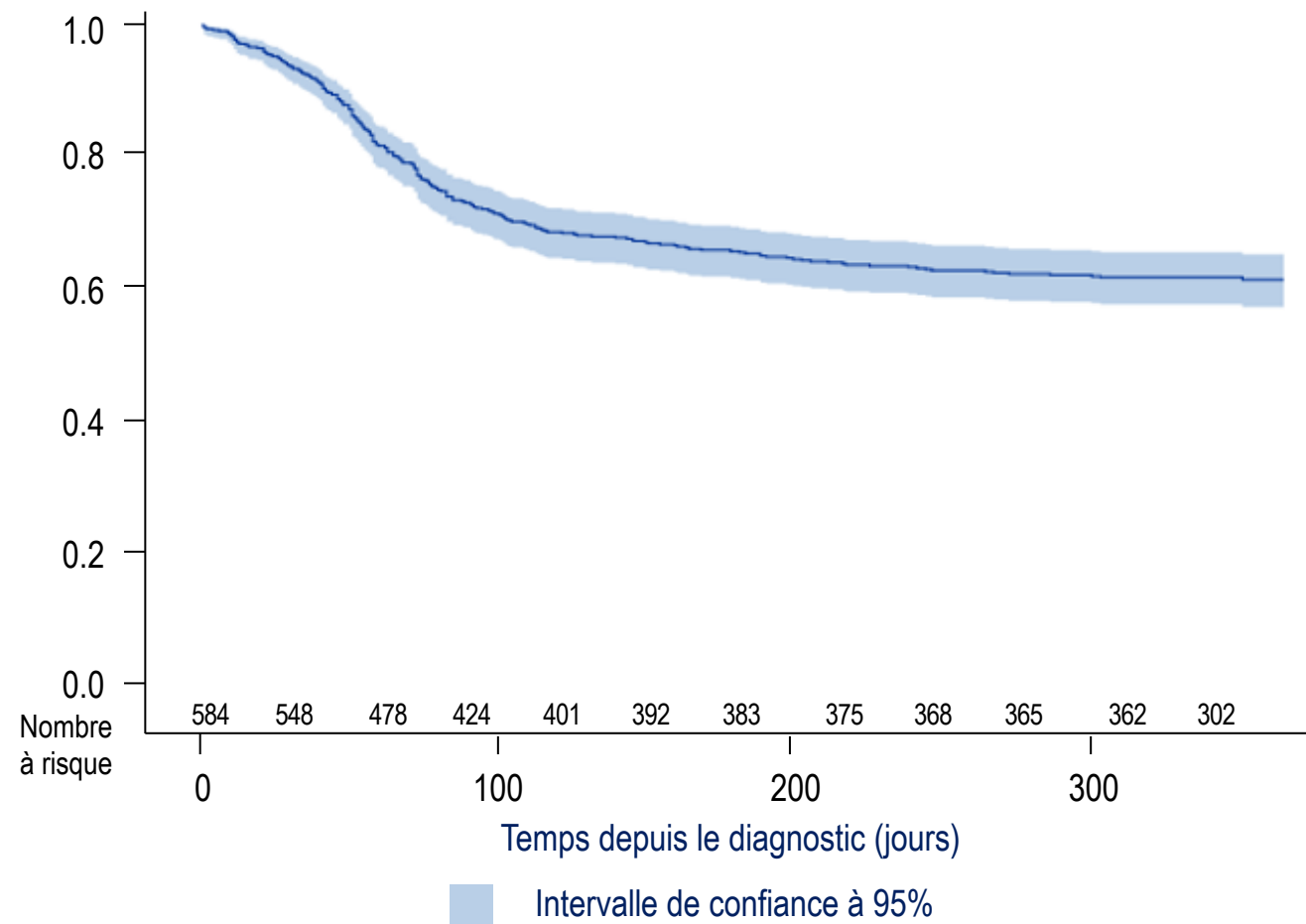
**Mortalité toute cause à 1 an**

**38.2% IC 95% [34.2-42.2]**

**Délai médian du diagnostic au décès**

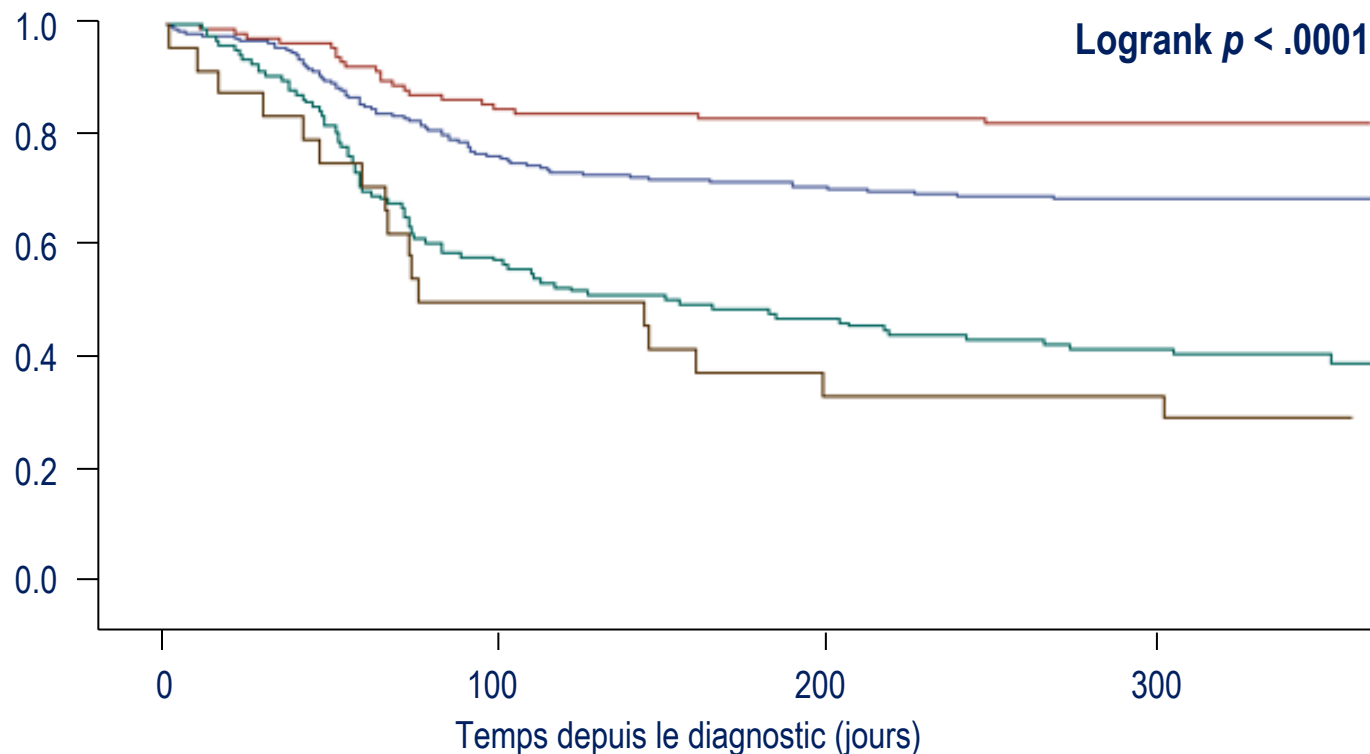
**63 jours [42-102]**

Probabilité de survie



# 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

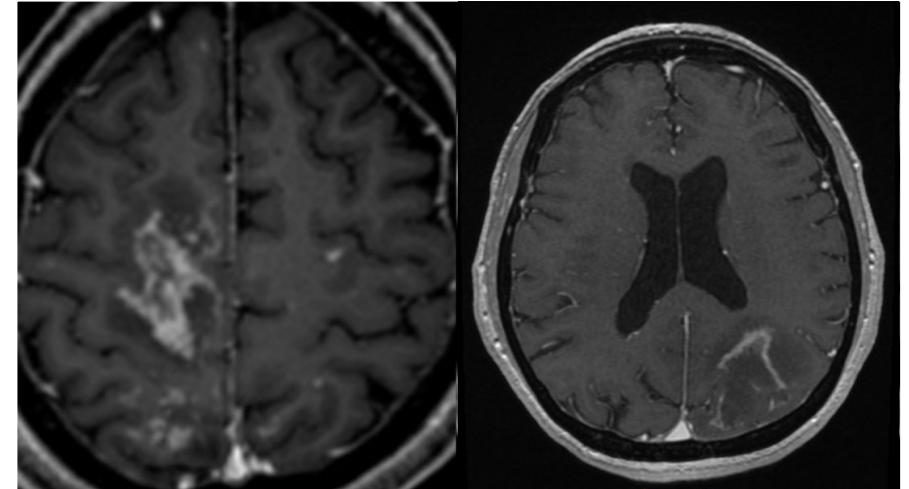


# Résultats (9) : IRIS

## 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**