

Cas clinique interactif

DES de Maladies infectieuses et tropicales

Pr Valérie POURCHER

Sorbonne Université

Service Maladies infectieuses et Tropicales

**AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière
Assistance Publique - Hôpitaux de Paris**

Format Wooclap • 8 interactions

WOOCCLAP

Mme D., 52 ans

SEP évoluant depuis 1998 ; poussées en 1998, 2002, 2004, 2008 et 2009 ; dernière poussée en 2013

État habituel mais quelques troubles de l'équilibre et atteinte cognitive (MoCA 22/30 ; BREF 14/18) depuis 3 mois

Périmètre de marche : 3 km

EDSS : 1

Quels éléments de l'histoire thérapeutique vont être particulièrement importants pour évaluer le risque de LEMP ?

1. Antécédent de natalizumab

2. Séropositivité / séroconversion JCV

3. Traitement prolongé par fingolimod

4. Lymphopénie sous traitement

5. Ancienneté de la SEP

Terrain

FDA Progressive Multifocal Leukoencephalopathy 'black box' warnings:
natalizumab, rituximab, brentuximab

IMMUNOSUPPRESSION « CLASSIQUE »	VIH CD4 < 100 /mm3 (10% taux > ou normaux)
	Hémopathies
	Transplantation cellules souches, organes solides
IMMUNOSUPPRESSION SUITE A UN TRAITEMENT	Immunosuppresseurs ✓ fludarabine ✓ cyclophosphamide ✓ methotrexate ✓ mycophénolate mofétil ✓ azathioprine ✓ fingolimod ✓ fumarate
	« Immunothérapies » ✓ natalizumab (SEP 1,47 / 1000 après 25 perfusions) ✓ rituximab (lupus 1 / 4000) ✓ efalizumab (psoriasis 1 / 400) ✓ alemtuzumab ✓ brentuximab

Brew et al., Nat Rev Neurol 2010

Kartau et al. Open Forum Inf Dis 2019, Deg Neurol Neuromusc Dis 2019

Diagnostic clinique



- **Symptômes peu spécifiques !**
- Apparition de **troubles neurologiques hémisphériques progressifs** (quelques semaines à mois)
 - **Hémi-parésie**
 - Hémianopsie latérale homonyme
 - **Troubles du langage**
 - Atteinte dysexécutive
 - **Vertiges**
 - **Cécité corticale**
- Pas d'atteinte de la moelle épinière, pas d'atteinte du nerfs optiques
- Absence de fièvre

Histoire thérapeutique

Avonex : 2000–2002

Copaxone : 2002–2008

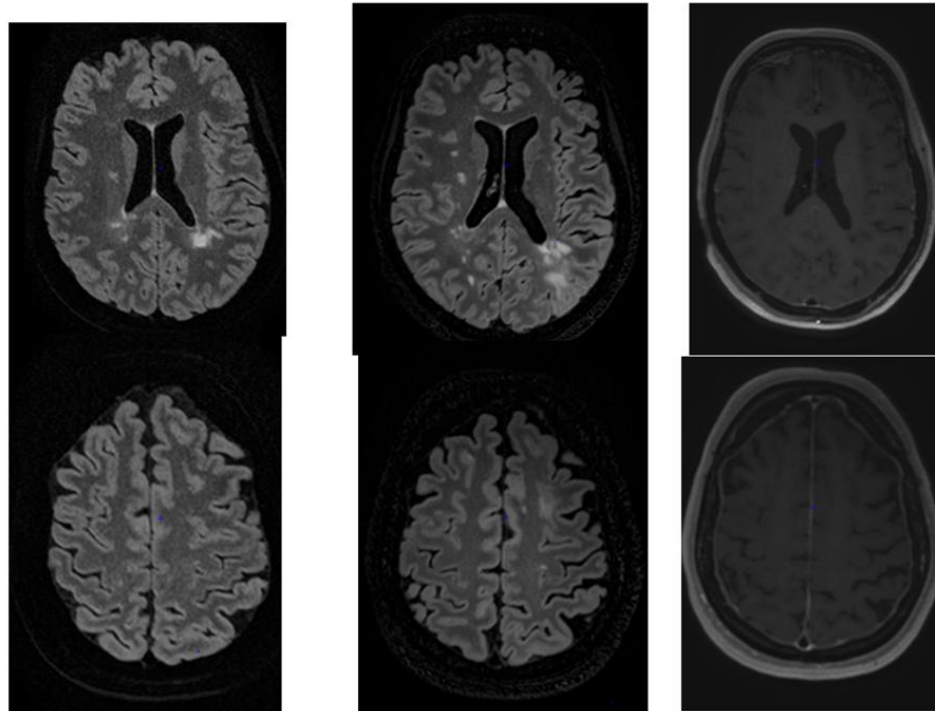
Natalizumab (Tysabri) : 2009–2012 — arrêté après séroconversion JCV

Fingolimod (Gilenya) : 2012–2024

Lymphocytes : $650/\text{mm}^3$ (01/2021), $630/\text{mm}^3$ (12/2021), $770/\text{mm}^3$ (12/2023)

Février 2024 : une anomalie sur l'IRM de surveillance

- Apparition d'une lésion pariéto-temporale gauche et d'une lésion frontale gauche
- Spectroscopie : $\uparrow$ myo-inositol, $\uparrow$ choline et $\downarrow$ NAA — perte neuronale et augmentation du métabolisme, mais profil non spécifique.



Devant ces nouvelles lésions cérébrales chez cette patiente, quels diagnostics devez-vous discuter ?

1. Nouvelle activité inflammatoire de la SEP

2. LEMP

3. Lymphome cérébral primitif

4. Encéphalite / autre infection du SNC

5. AVC ischémique

6. Processus tumoral infiltrant

Quels éléments IRM sont classiquement compatibles avec une LEMP ?

1. Atteinte asymétrique de la substance blanche

2. Topographie sous-corticale possible

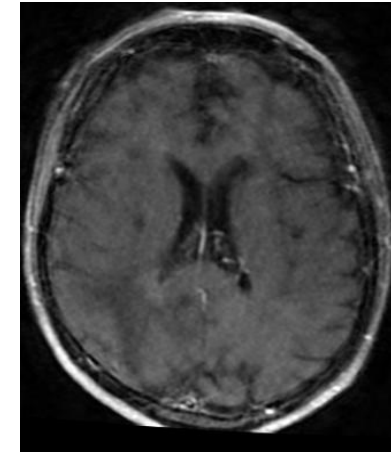
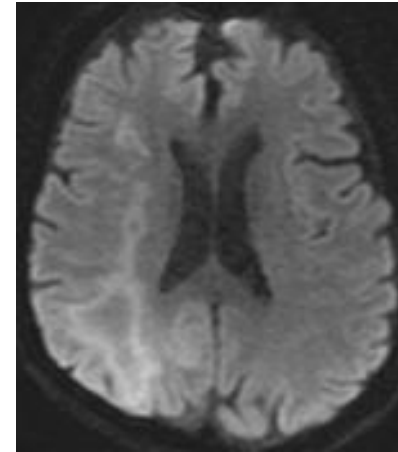
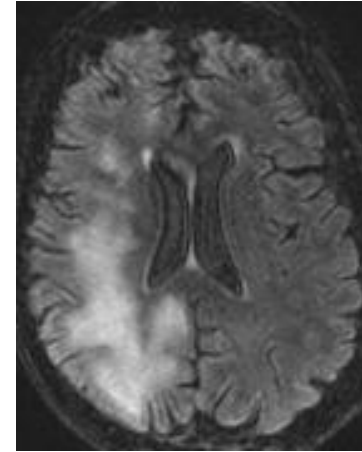
3. Effet de masse important habituel

4. Rehaussement absent ou discret dans la forme classique

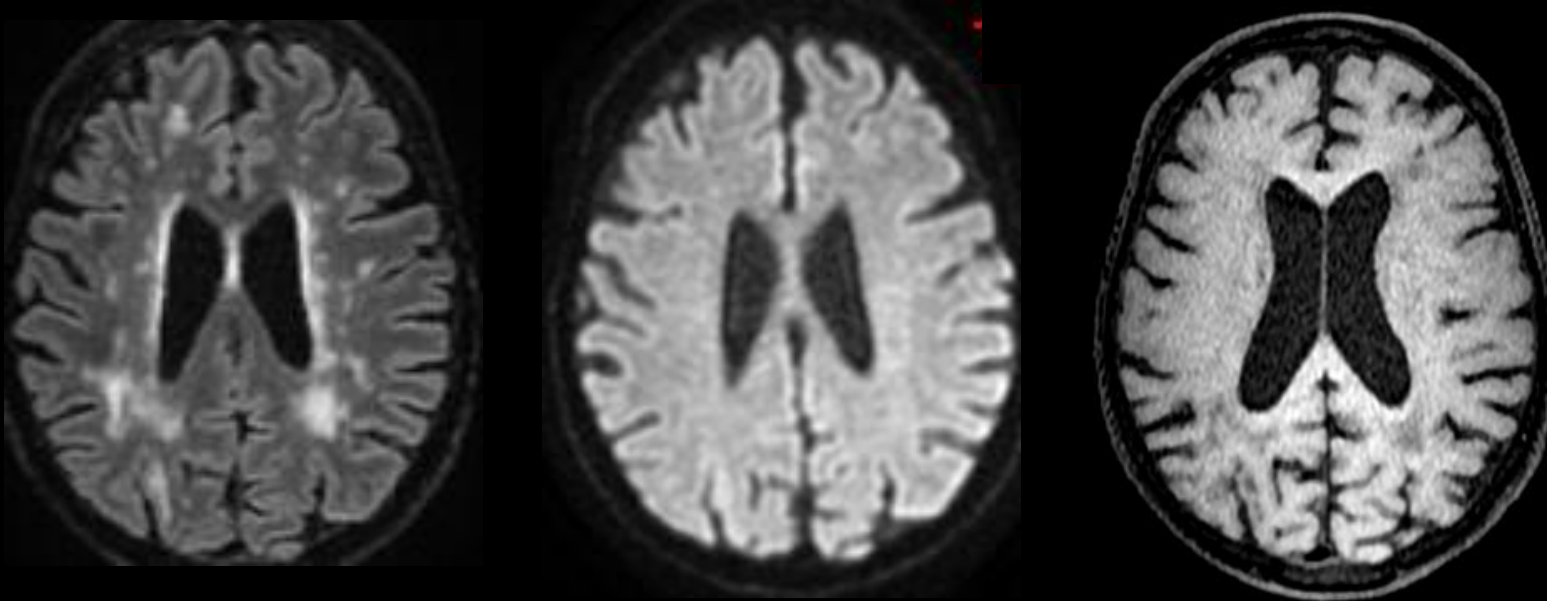
5. Extension multifocale possible

Diagnostic radiologique: IRM cérébrale

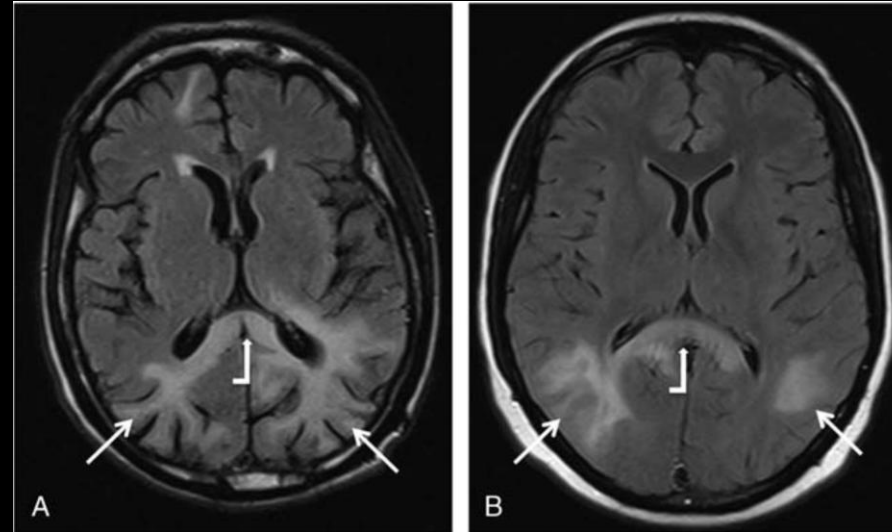
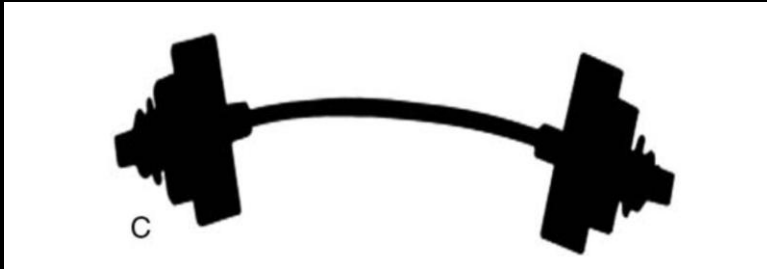
- Lésions de la substance blanche (SB) bilatérales et asymétriques
- Atteinte des fibres en U
- Front de démyélinisation avec restriction d'ADC en périphérie,
- Hyposignal T1
- Pas d'effet de masse
- Pas/peu de prise de contraste



Présentations typiques



Barbell Sign



- Atteinte postérieure bilatérale avec atteinte non oedémateuse du splenium

Quel examen demandez-vous maintenant en priorité pour documenter le diagnostic ?

1. PCR JC plasmatique

2. Ponction lombaire avec PCR JCV dans le LCR

3. Biopsie cérébrale d'emblée

4. Sérologie JCV seule

5. Aucun

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 Rapid clearance of JCV from CSF CD4 count $>200 \mu\text{l}^{-1}$ at onset	Undetectable JCV-specific cellular immune response in blood or CSF Mass effect on MRI 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

Bilan immunologique et LCR

Les résultats arrivent

Lymphopénie : 0,24 G/L

Hypogammaglobulinémie : 4,6 g/L

Clone LGL-T à l'immunophénotypage lymphocytaire

Index JCV : 4,19

LCR : pas de méningite ; protéinorachie 0,43 g/L

JCV détectable dans le LCR, mais inférieur au seuil de quantification

Avec ce terrain, cette IRM et un JCV détectable dans le LCR sous le seuil de quantification, quelle est votre position diagnostique ?

1. LEMP exclue car la PCR n'est pas quantifiable

2. LEMP fortement probable / à considérer comme diagnostic majeur

3. Poussée de SEP jusqu'à preuve du contraire

4. La sérologie JCV suffit à confirmer une LEMP

PCR JCV : comment l'interpréter ?

✓ Concordance clinico-radiologico-virologique

Le support source place la PCR JCV du LCR au centre de la preuve virologique et recommande une PCR quantitative, sur un volume suffisant. Une PCR négative ou très faiblement positive ne doit pas faire abandonner une forte suspicion radiologique.

Message clé : Si la suspicion reste forte malgré une PCR négative, répéter/optimiser la recherche et discuter, si nécessaire, une biopsie cérébrale stéréotaxique.

Quelle est la priorité thérapeutique dans une LEMP iatrogène ?

1. Administrer du cidofovir

2. Arrêter systématiquement le fingolimod

3. Restaurer l'immunité : interrompre l'immunosuppression responsable si possible

4. Administrer systématiquement un anti-PD-1

5. Traiter par corticoïdes toute LEMP

Prise en charge initiale

✓ Restauration immunitaire + soins de support

Il n'existe pas, dans le support, de traitement antiviral actif *in vivo* validé. Le standard of care repose sur la restauration des réponses cellulaires antivirales :

- ARV immédiats si VIH
- arrêt des immunosuppresseurs dans les LEMP iatrogènes
- et soins de support.

Message clé : Les immunothérapies adjuvantes ne sont pas un « gold standard » universel : décision individualisée selon le terrain (RCP), la capacité de restauration immunitaire, le risque d'IRIS et les effets indésirables.

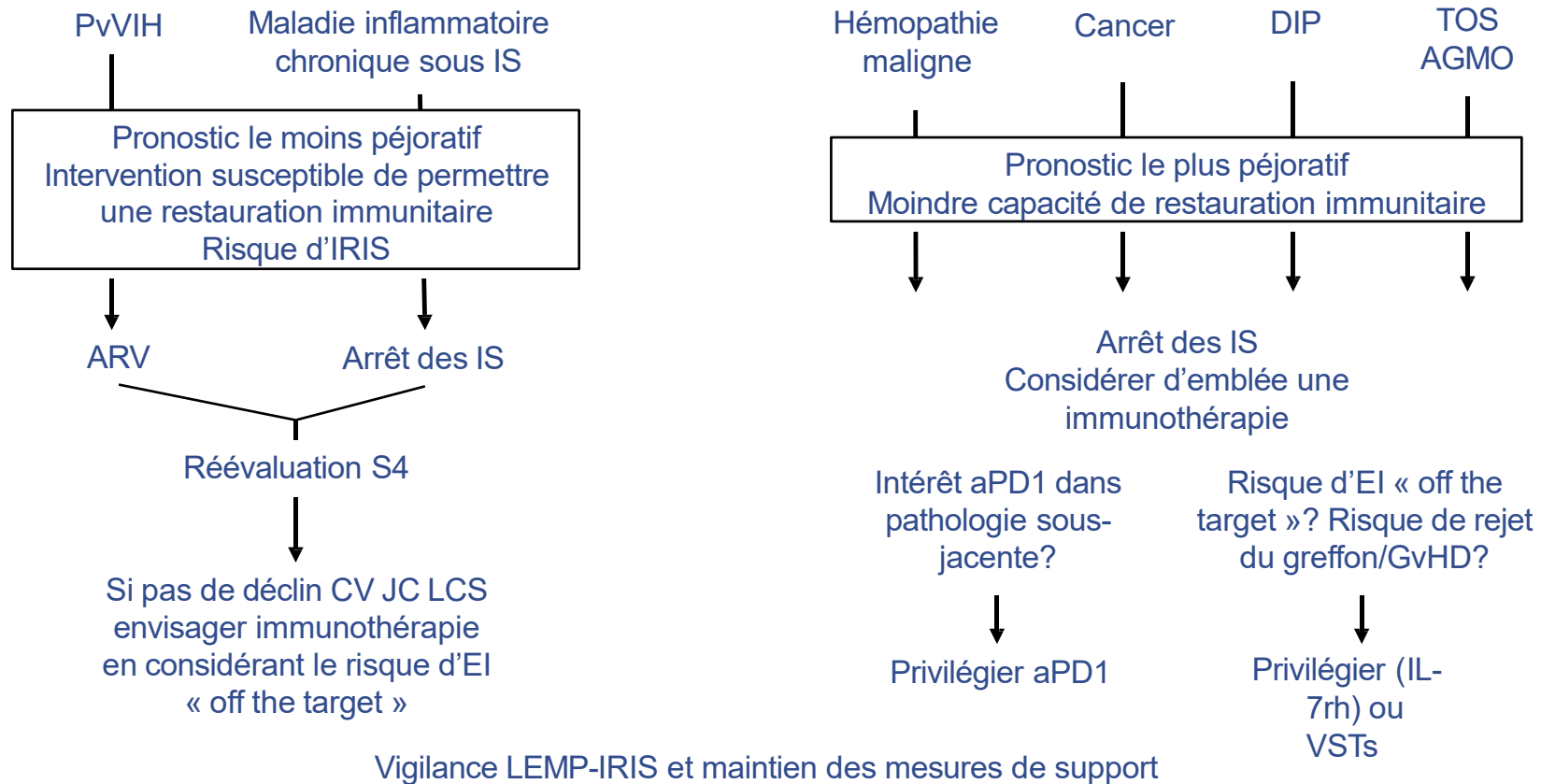
SOC = Restauration immunitaire + soins de support

- **Restauration immunitaire**
 - PVIH: Traitement ARV « immédiat »
 - LEMP iatrogène: Arrêt des immunosuppresseurs
- **Soins de support**
 - Prévention des fausses routes
 - Prévention complications de décubitus
 - Optimisation nutritionnelle
 - Kinésithérapie d'entretien
- **Anticiper le niveau d'engagement thérapeutique**



Discuter une
immunothérapie
adjuvante visant à
favoriser la
restauration des
réponses
immunitaires
antivirales JC

Approche personnalisée (LEMP classique)



Après restauration immunitaire, quels éléments doivent faire évoquer une LEMP-IRIS ?

1. Aggravation subaiguë en quelques jours

2. Apparition de prises de contraste

3. Œdème ou effet de masse

4. Décroissance possible de la charge virale JCV dans le LCR

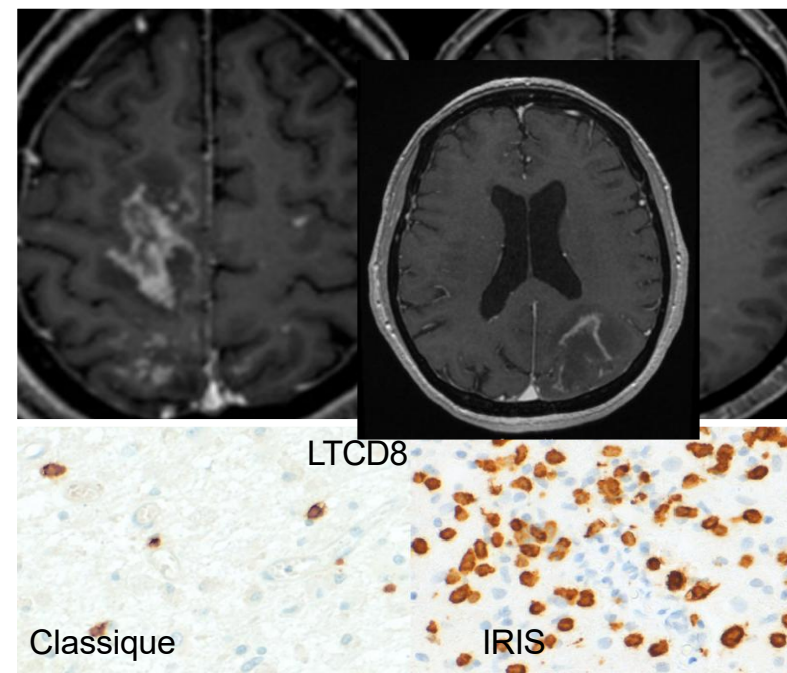
5. Absence de toute inflammation à l'IRM

Formes inflammatoires de LEMP

- **Au cours de la restauration immunitaire, parfois inaugurales (SEP-natalizumab)**
- **Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS)**
 - PwIH 16,7%, SEP-NTZ $\approx$ 100%; 7% (IC95 4.9-9.1) dans la cohorte française EPILEMP

	LEMP classique	LEMP-IRIS
Aggravation	Lente (sem.)	Subaiguë (jours)
IRM/Prises de contraste	<5%	56-87% (50% PwIH)
IRM/Œdème	Non	30%
IRMEffet de masse	Non	24%
PCRADN JC LCS	<i>Pas de décroissance?</i>	<i>Décroissance?</i>
Histologie/LTCD8	52 $\pm$ 10/mm ² Péri-vasculaire	818 $\pm$ 192/mm ² Dans parenchyme
Histologie/OD JC ⁺	51 $\pm$ 4/mm ²	11 $\pm$ 3/mm ²

- Possible meilleur pronostic, mais controversé



Quels paramètres sont les plus utiles pour réévaluer précocement l'évolution d'une LEMP ?

1. Évolution neurologique clinique

2. IRM cérébrale de contrôle

3. Cinétique de la charge virale JCV dans le LCR

4. Immunophénotypage lymphocytaire / restauration immune

5. Index sérologique JCV isolé

Messages clés pour le DES MIT

Évoquer facilement la LEMP devant toute nouvelle symptomatologie ou anomalie IRM chez un patient immunodéprimé.

L'IRM cérébrale est centrale ; la PCR JCV du LCR apporte la preuve virologique, mais sa sensibilité n'est pas absolue.

Une PCR négative n'arrête pas le raisonnement si la suspicion reste forte.

Le traitement fondamental est la restauration immunitaire et l'arrêt de l'immunosuppression lorsque cela est possible.

Surveiller l'IRIS après restauration immunitaire.

Les immunothérapies adjuvantes restent des stratégies à discuter au cas par cas