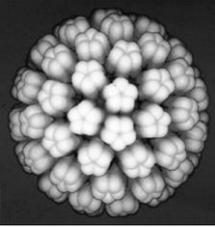


La Leuco-encéphalopathie multifocale progressive à l'ère des antirétroviraux hautement actifs contre le VIH. Étude rétrospective sur le CHU de Montpellier

L. Perez (1) ; V. Foulongne (2) ; N. Menjot De Champfleury (3) ; P. Ceballos (4) ; P. Labauge (5) ; J. Reynes (1) ; P. Guilpain (6) ; V. Le Moing (1)

(1) Département de maladies infectieuses et tropicales, C.H.U de Montpellier, Montpellier; (2) Département de virologie, C.H.U de Montpellier, Montpellier; (3) Département de neuroradiologie, C.H.U de Montpellier, Montpellier; (4) Département d'hématologie clinique, C.H.U de Montpellier, Montpellier; (5) Département de neurologie, C.H.U de Montpellier, Montpellier; (6) Département de médecine interne, maladies multi-organiques, C.H.U de Montpellier, Montpellier



Brain. 1958 Mar;81(1):93-111.

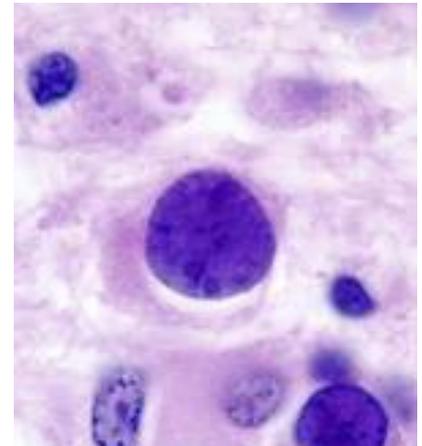
Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease.

ASTROM KE, MANCALL EL, RICHARDSON EP Jr.

- **Anomalies astrocytes ; Inclusions nucléaires dans oligodendrocytes ; Démyélinisation**

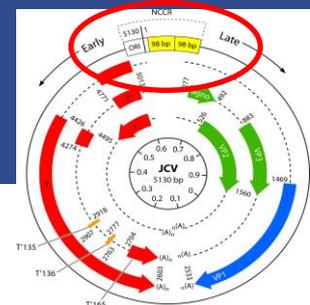
Pronostic ?

- **24 à 30 % : Natalizumab ; VIH**
- **83% : Hématologie**

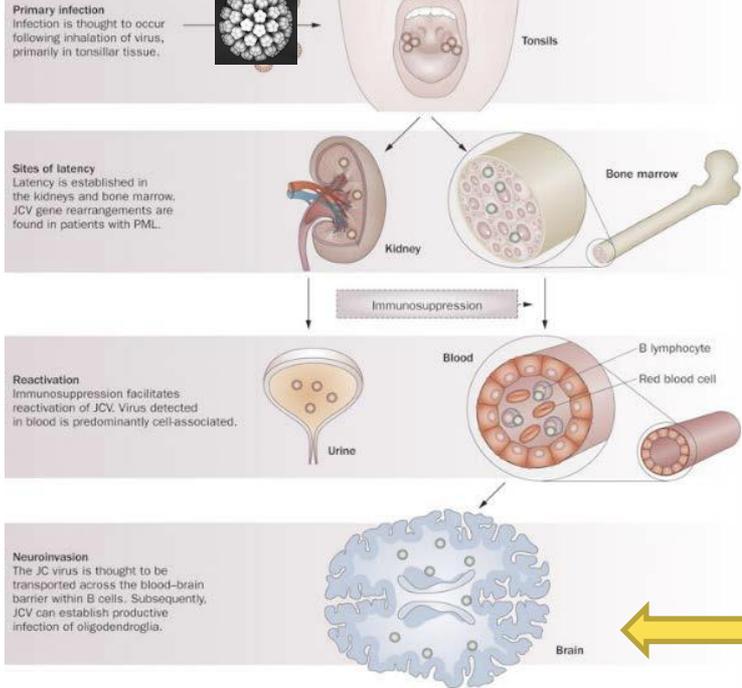


Taguchi F and al. *Microbiol Immunol*. 1982;26(11):1057-64.
Schwerdt PR and al. *Virology*. 1966 Jul;29(3):511-4.

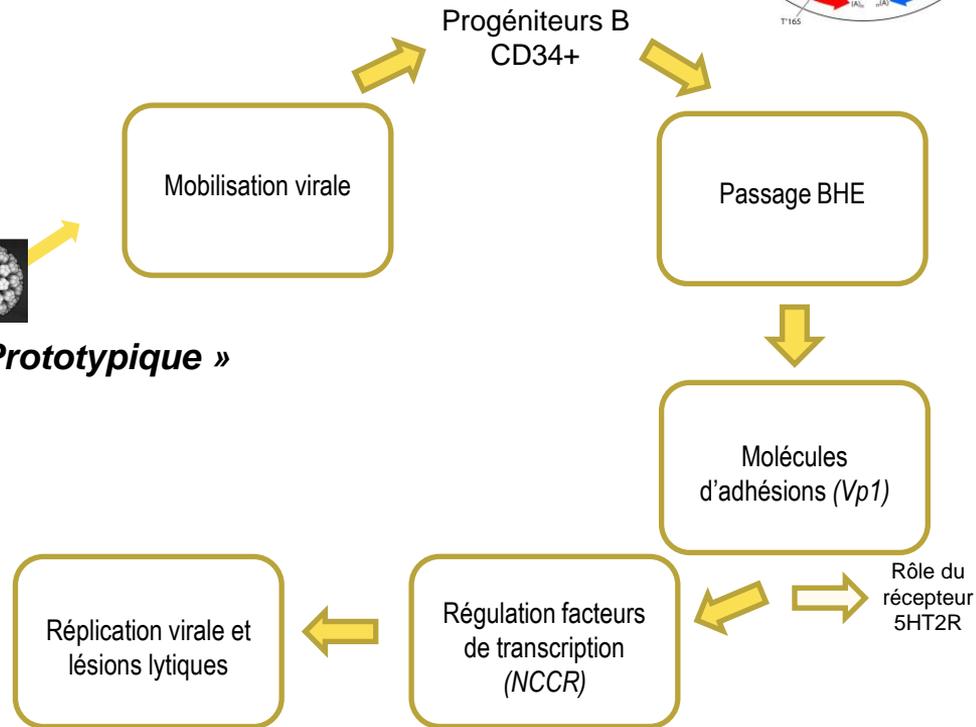
Introduction *Facteurs virologiques*



« Archétypales »



« Prototypique »



Introduction *Facteurs d'hôte*

Hémopathies

VIH
0,3/100/an

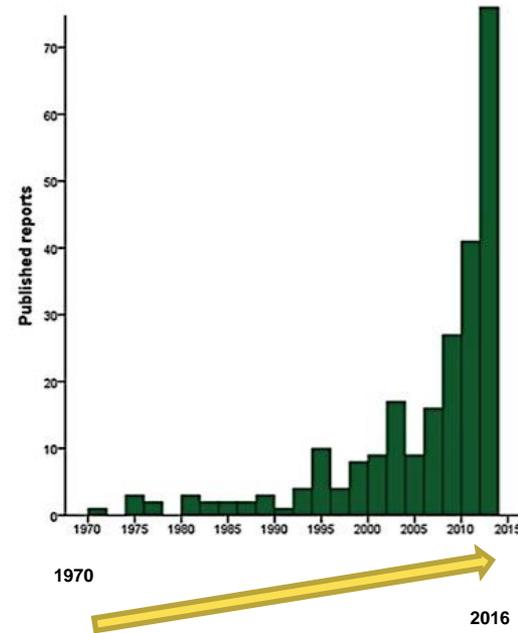
Sclérose en
plaque
Natalizumab
2/100/an

0,1/100000/an

Transplantation
d'organes
solides

Connectivites ,
vascularites,
etc..

+ immunothérapies



Introduction *Facteurs d'hôte*

Hémopathies

VIH
0,3/100/an

Sclérose en
plaque
Natalizumab

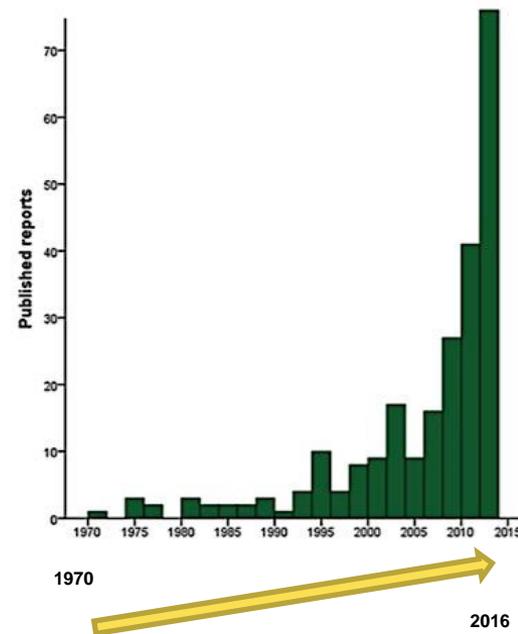
2/100/an

0,1/100000/an

Transplantation
d'organes
solides

Connectivites ,
vascularites,
etc..

+ immunothérapies



Epidémiologie peu connue

Raisch DW and al. Expert Opin Drug Saf. 2016 Aug;15(8):1003–11.
Maas and al. J Neurol. 2016 Oct;263(10):2004–21.
Borchardt J and al. Mult Scler Relat Disord. 2016 Jul;8:145–50.

Objectif

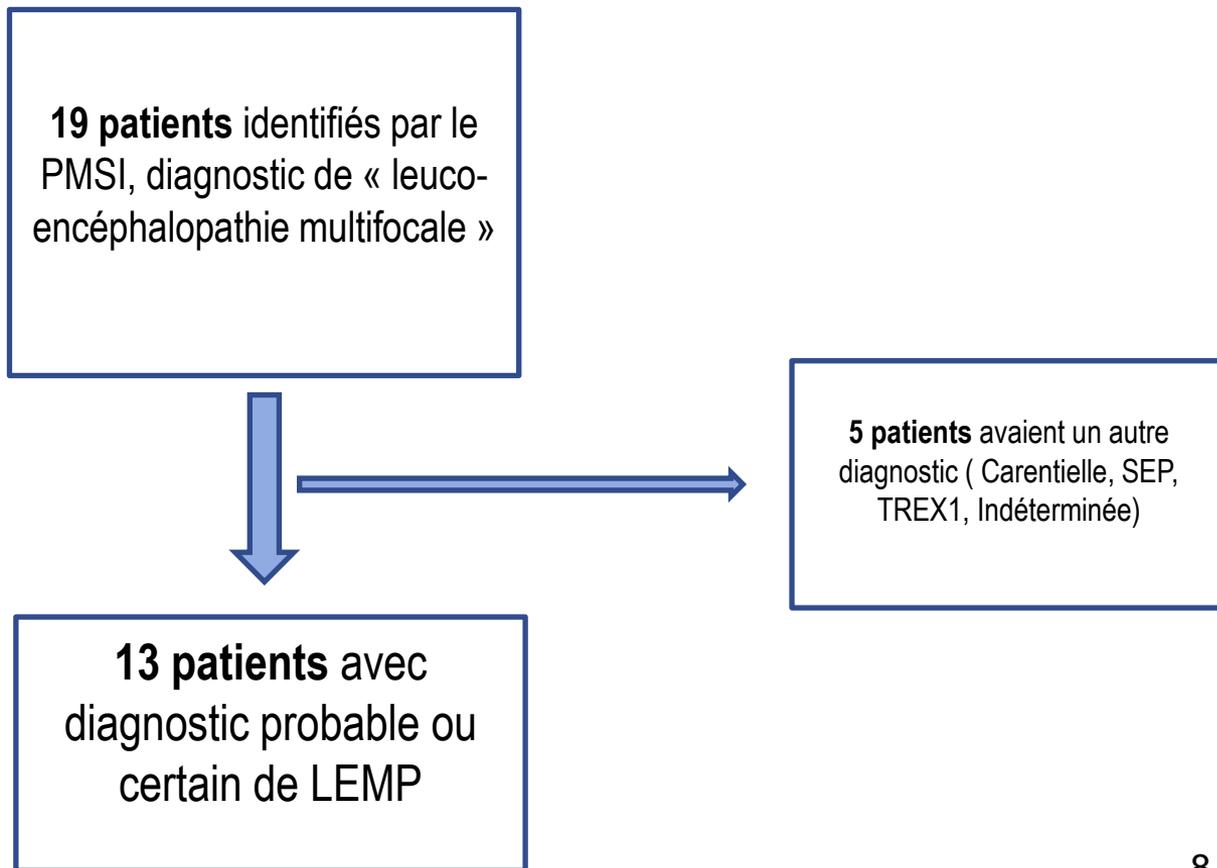
- Décrire l'épidémiologie de la LEMP au sein d'un centre universitaire français à l'ère des cART
- Définir les caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques des cas de LEMP notamment sous biothérapie et leur devenir.



Matériel et méthode

- **Rétrospective, monocentrique, descriptive**
- **Entre 2013 et 2018, Diagnostic de LEMP *certain ou probable* (Berger, 2013)**
- **Recueil de données formalisées à partir des dossiers médicaux informatisés des patients**
- **Interrogation en parallèle du centre de Pharmacovigilance (CHU de Lapeyronie - Montpellier)**

Résultats



Résultats

- Hémopathie maligne (n=5)
- VIH (n=3)
- Vascularite (n=2) : Une granulomatose avec polyangéite et une cryoglobulinémie
- Néoplasie solide avec lymphopénie T (n=1)
- Transplanté hépatique (n=1)
- SEP sous Natalizumab (n=1)

LLC , DLBCL , LH,
MM, LF

Résultats

- Hémopathie maligne (n=5)
- VIH (n=3)
- Vascularite (n=2) : Une granulomatose avec polyangéite et une cryoglobulinémie
- Néoplasie solide avec lymphopénie T (n=1)
- Transplanté hépatique (n=1)
- SEP sous Natalizumab (n=1)

57 ans (44,5 - 76,5)

Sexe masculin : 69%

Résultats



225 jours (Q25 ; 75 : 90-630)

Délai IS et survenue
des symptômes

- Hémopathie maligne (n=5) → 240 jours (45 – 1167)
- VIH (n=3)
- Vascularite (n=2) : Une granulomatose avec polyangéite et une cryoglobulinémie → 665 jours
- Néoplasie solide avec lymphopénie T (n=1)
- Transplanté hépatique (n=1) → 90 jours
- SEP sous Natalizumab (n=1) → 630 jours

Résultats

IS avec risque décrit de LEMP

Pathologie sous jacente		traitements antérieurs	Immunosuppression actuelle
Hemopathie - LH	P1	Chimiothérapie (ABVD) ; Allogreffe de moelle →	Brentuximab / anti PD1
Hemopathie - L. Folliculaire	P2	Chimiothérapie (CHOP) ; Mitoxantrone ; Rituxin → Idelalisib	Rituximab
Hemopathie - DLBCL	P3	Chimiothérapie (RCHOP-M,DHAP) ; autogreffe ; GA101 → / ibrutinib →	allogreffe de moelle (neoral/rapamune)
Hemopathie - Myélome M.	P4	Chimiothérapie (VMP, revlimid)	Pomalidomide
Hemopathie - LLC	P5	/	Rituximab
Granulomatose avec polyangéite	P6	Cyclophosphamide	Rituximab
cryoglobulinémie	P7	/	CTC
SEP	P8	/	Natalizumab
Transplanté hépatique	P9	Corticothérapie →	Tacrolimus / mycophenolate mofetil

Résultats

3/9 Rituximab

Pathologie sous jacente		traitements antérieurs	Immunosuppression actuelle
Hemopathie - LH	P1	Chimiothérapie (ABVD) ; Allogreffe de moelle	Brentuximab / anti PD1
Hemopathie - L. Folliculaire	P2	Chimiothérapie (CHOP) ; Mitoxantrone ; Rituximab ; Idelalisib	➔ Rituximab
Hemopathie - DLBCL	P3	Chimiothérapie (RCHOP-M,DHAP) ; autogreffe ; GA101 ; ibrutinib	allogreffe de moelle (neoral/rapamune)
Hemopathie - Myélome M.	P4	Chimiothérapie (VMP, revlimid)	Pomalidomide
Hemopathie - LLC	P5	/	➔ Rituximab
Granulomatose avec polyangéite	P6	Cyclophosphamide	➔ Rituximab
cryoglobulinémie	P7	/	CTC
SEP	P8	/	Natalizumab
Transplanté hépatique	P9	Corticothérapie	Tacrolimus / mycophenolate mofetil

Résultats

Risque non connu

Pathologie sous jacente		traitements antérieurs	Immunosuppression actuelle
Hemopathie - LH	P1	Chimiothérapie (ABVD) ; Allogreffe de moelle	Brentuximab → anti PD1
Hemopathie - L. Folliculaire	P2	Chimiothérapie (CHOP) ; Mitoxantrone ; Rituximab ; Idelalisib	Rituximab
Hemopathie - DLBCL	P3	Chimiothérapie (RCHOP-M,DHAP) ; autogreffe ; GA101 ; ibrutinib	allogreffe de moelle (neoral/rapamune)
Hemopathie - Myélome M.	P4	Chimiothérapie (VMP, revlimid)	→ Pomalidomide
Hemopathie - LLC	P5	/	Rituximab
Granulomatose avec polyangéite	P6	Cyclophosphamide	Rituximab
cryoglobulinémie	P7	/	CTC
SEP	P8	/	Natalizumab
Transplanté hépatique	P9	Corticothérapie	Tacrolimus / mycophenolate mofetil

Résultats Clinique

	moteur	cognitif	conscience	Phasique	coordination	épilepsie	visuel
VIH (n=3)	1	2	2	1	1	1	0
SEP (n=1)	0	1	0	1	0	0	0
Vascularite (n=2)	1	2	0	1	0	0	0
Néoplasie solide (n=1)	1	0	0	1	0	1	0
Transplanté d'organe (n=1)	0	1	0	0	0	0	0
Hémopathie (n=5)	3	4	0	1	1	1	1
Tout patients (%) (n=13)	46,15	76,92	15,39	38,46	15,39	23,01	7,69

➔ Symptômes moteurs et cognitifs

Résultats Clinique

	moteur	cognitif	conscience	Phasique	coordination	épilepsie	visuel
VIH (n=3)	1	2	2	1	1	1	0
SEP (n=1)	0	1	0	1	0	0	0
Vascularite (n=2)	1	2	0	1	0	0	0
Néoplasie solide (n=1)	1	0	0	1	0	1	0
Transplanté d'organe (n=1)	0	1	0	0	0	0	0
Hémopathie (n=5)	3	4	0	1	1	1	1
Tout patients (%) (n=13)	46,15	76,92	15,39	38,46	15,39	23,01	7,69

➔ Symptômes moteurs et cognitifs

Résultats *Imagerie*

- 11/13 disponibles ; 2 TDM
- Lésions multifocales 7/11

	Frontal (n)	parietal (n)	temporal (n)	cerebelleux (n)	capsulaire (n)	occipital (n)	Corticale (n)
VIH (n=3)	2	0	1	1	1	0	0
SEP (n=1)	0	0	1	0	1	1	0
Connectivite (n=2)	2	1	1	0	0	2	0
Néoplasie solide (n=1)	1	0	0	0	0	0	0
Transplanté d'organe (n=1)	1	1	0	0	0	1	0
Hémopathie (n=3/5)	2	1	0	0	0	1	1
Tout patients (%) (n=11)	72,72	27,27	27,27	9,09	1,82	45,45	9,09

Résultats *Imagerie*

- 11/13 disponibles
- Lésions multifocales 7/11

	Frontal (n)	parietal (n)	temporal (n)	cerebelleux (n)	capsulaire (n)	occipital (n)	Corticale (n)
VIH (n=3)	2	0	1	1	1	0	0
SEP (n=1)	0	0	1	0	1	1	0
Connectivite (n=2)	2	1	1	0	0	2	0
Néoplasie solide (n=1)	1	0	0	0	0	0	0
Transplanté d'organe (n=1)	1	1	0	0	0	1	0
Hémopathie (n=3/5)	2	1	0	0	0	1	1
Tout patients (%) (n=11)	72,72	27,27	27,27	9,09	1,82	45,45	9,09

➔ **Atteintes frontales et pariéto-occipitales**

Résultats

- PCR JC Virus (+) 13/13 (lcs)
- Diagnostic *certain* pour 11/13 et *probable* pour 2/13

Diagnostic de LEMP	Données cliniques	Données d'imagerie	PCR JC virus LCR
Certain	+	+	+
Probable	+	-	+
	-	+	+
Possible	+	+	Douteux ou -
	-	-	+
Absent	-	-	-
	+	-	-
	-	+	-

Berger JR et al. Neurology. 2013 Apr 9;80(15):1430–8.

Résultats

- **6/9** - arrêt de l'immunosuppression (mortalité 1/6 = TH)
- **8/13** patients ont eu un traitement
Mirtazapine/Mefloquine/maraviroc prescrit (mortalité 2/8)

➡ **5/13 patients décédés**



délai : 20 à 60 jours

- **VIH (Inaugurale / ARV / < 50 CD4) : mortalité 1/3**

➡ 5/8 avec séquelles neurologiques ➡ suivi : 4,5 ans

	Tout patients (n=13)	VIH (n=3)	SEP (n=1)	Néoplasie solide (n=1)	Hématologie (n=5)
patients avec sequelles (n)	5 (n=8)	1	1	1	2
<i>moteur</i>	3	1	0	1	1
<i>cognitif</i>	4	1	1	0	2
<i>phasique</i>	1	0	0	1	0
<i>epilepsie</i>	1	0	0	1	0

Conclusion

- **Epidémiologie nouvelle semble émerger**
- Premier cas potentiellement imputable au **Pomalidomide**
- **Mortalité en baisse** mais des **séquelles neurologiques majeures**
- **Restauration de l'immunité** seul facteur pouvant améliorer le pronostic de ces patients (PD1, IL7, transfert LT ??)

Place pour des études épidémiologiques de plus grande ampleur..

Remerciements

Pr. V. Foulongne

Département de virologie, C.H.U de Montpellier, Montpellier

Pr. N. Menjot De Champfleur

Département de neuroradiologie, C.H.U de Montpellier, Montpellier

Pr. P. Guilpain

Département de médecine interne, maladies multi- organiques, C.H.U de Montpellier

Pr. V. Le Moing

Département de maladies infectieuses et tropicales, C.H.U de Montpellier

Dr. V. Pinzani

Centre de pharmacovigilance régionale, C.H.U de Montpellier