

Facteurs de risque de LEMP chez les patients vivant avec le VIH

Hugues Melliez

JRPI

11 octobre



Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique
Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health

Pierre Louis (French physician, 1787-1872) contributed to the development of epidemiology

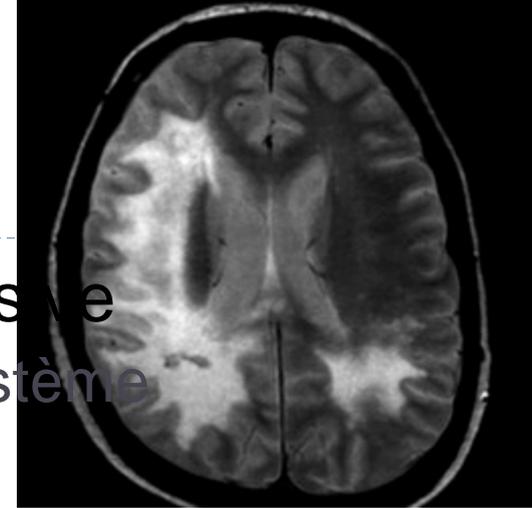


Liens d'intérêt

- ▶ Honoraires, congrès, et soutiens à la recherche :
 - ▶ Abbott, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Viiv Health Care



LEMP



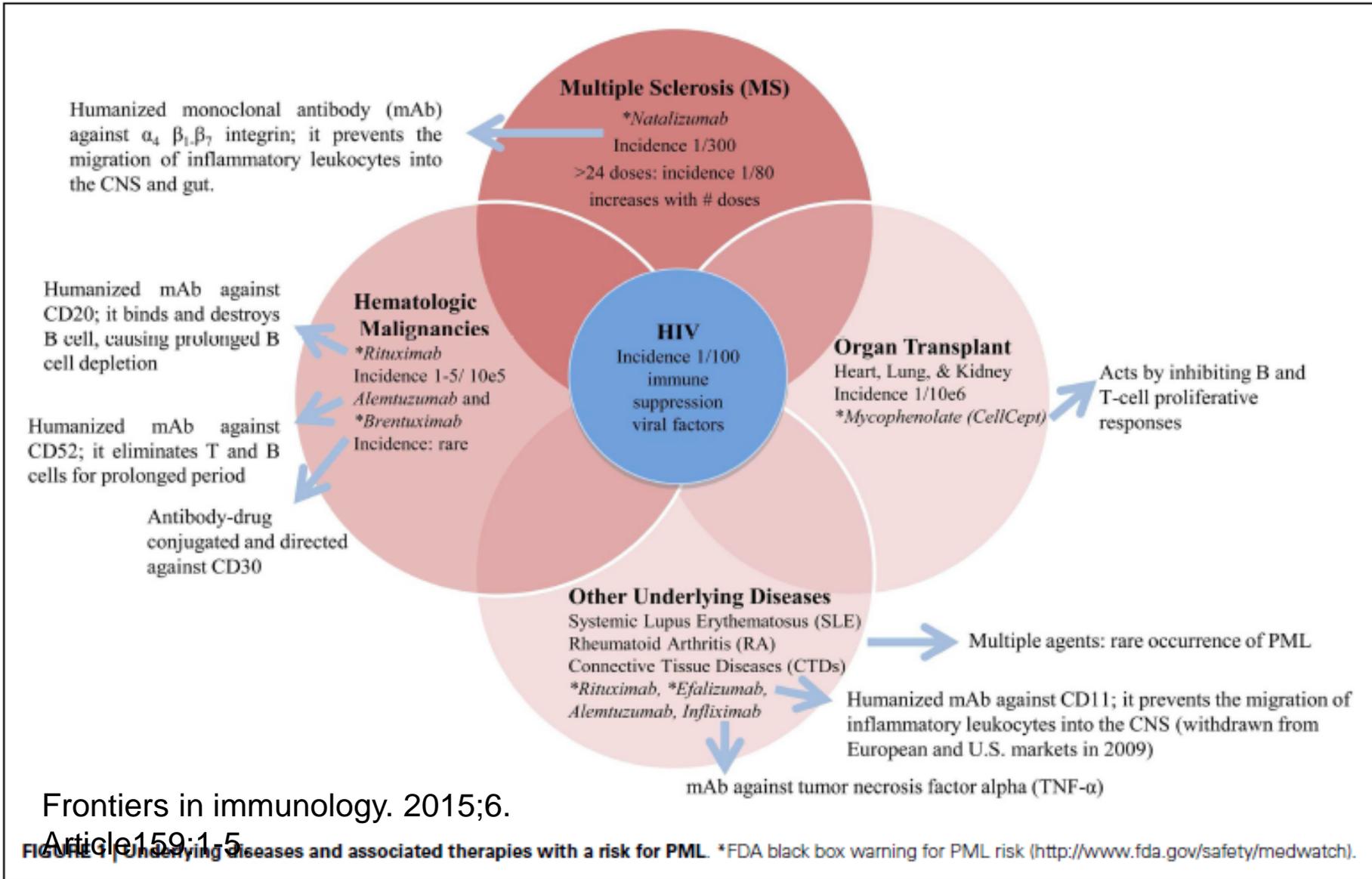
- ▶ Leucoencéphalopathie multifocale progressive
 - ▶ Maladie subaiguë démyélinisante grave du système nerveux central (SNC)
 - ▶ évolutive entraînant généralement:
 - un handicap sévère
 - Ou
 - le décès
 - ▶ Extrêmement rare avant l'épidémie de SIDA
 - ▶ Déficit immunitaire d'origine néoplasique
 - Lymphoproliférations B surtout
- ▶ JC polyomavirus
 - John Cunningham Virus:
 - Patient atteint d'une maladie de Hodgkin ayant présenté une LEMP



▶ Population générale:

- ▶ Primo-infection fréquente avant l'âge adulte:
 - ▶ asymptomatique
 - ▶ contrôle par le système immunitaire
- ▶ 60-80% :
 - ▶ sérologie positive
- ▶ 10-30% :
 - ▶ excrétion dans les urines

LEMP: Réactivation de ce virus latent



Physiopathologie

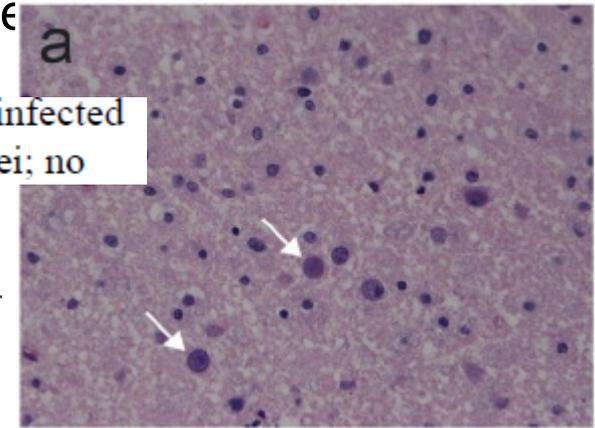
- ▶ **Persistance de ce virus à faibles niveaux:**
 - ▶ A priori en extra-cérébral
 - ▶ Rein, moëlle
- ▶ Hypothèse principale actuelle:
 - ▶ Réactivation
 - ▶ Transport par lymphocytes B à travers barrière hémato-encéphalique



LEMP ▶ réplication dans les oligo-dendrocytes à des niveaux élevés
□ infection lytique

Histopathological findings of PML. a. Early PML: white matter vacuolization, infected oligodendrocytes (arrows) with two to three times enlarged and basophilic nuclei; no

- ▶ Probablement des facteurs individuels +++
 - ▶ Peu de patients font une LEMP malgré:
 - forte prévalence de la sérologie positive



Lancet Infect Dis. 2009 October ; 9(10): 625–636.

Frontiers in immunology. 2015;6:Article159:1
Clin Microbiol Rev. 2012, 25:471-506

- ▶ □ immunodépression sévère

Éléments venant étayer l'hypothèse de facteurs individuels:

Maladies génétiques associées à la LEMP¹

TABLE 1 | Summary of specific PIDs reported in association with PML.

Disorder predisposing to PML	Gene	Number PML cases	Reference
Wiskott–Aldrich Syndrome	WAS, WIPF11	5	(6–10)
Severe combined immunodeficiency syndrome	Various	2	(11, 12)
X-linked hyper-IgM Syndrome	CD40LG	3	(13–15)
Hyper IgE Syndrome	DOCK8, STAT3, TYK2, STK3	2	(16, 17)
ICF syndrome	DNMT3B	1	(18)
Adenosine deaminase deficiency	ADA	1	(19)
Idiopathic CD4 deficiency	RAG1, MST1, LCK, ITK	1	(20)
X-linked agammaglobulinemia	BTK	1	(21)
Purine nucleoside phosphorylase deficiency	PNP	1	(22)
STAT1 gain of function	STAT1	1	(23)

Note that references refer to PML case reports but genes listed refer to known causes of the syndrome, even if some specific genes have not yet been implicated in PML per se.

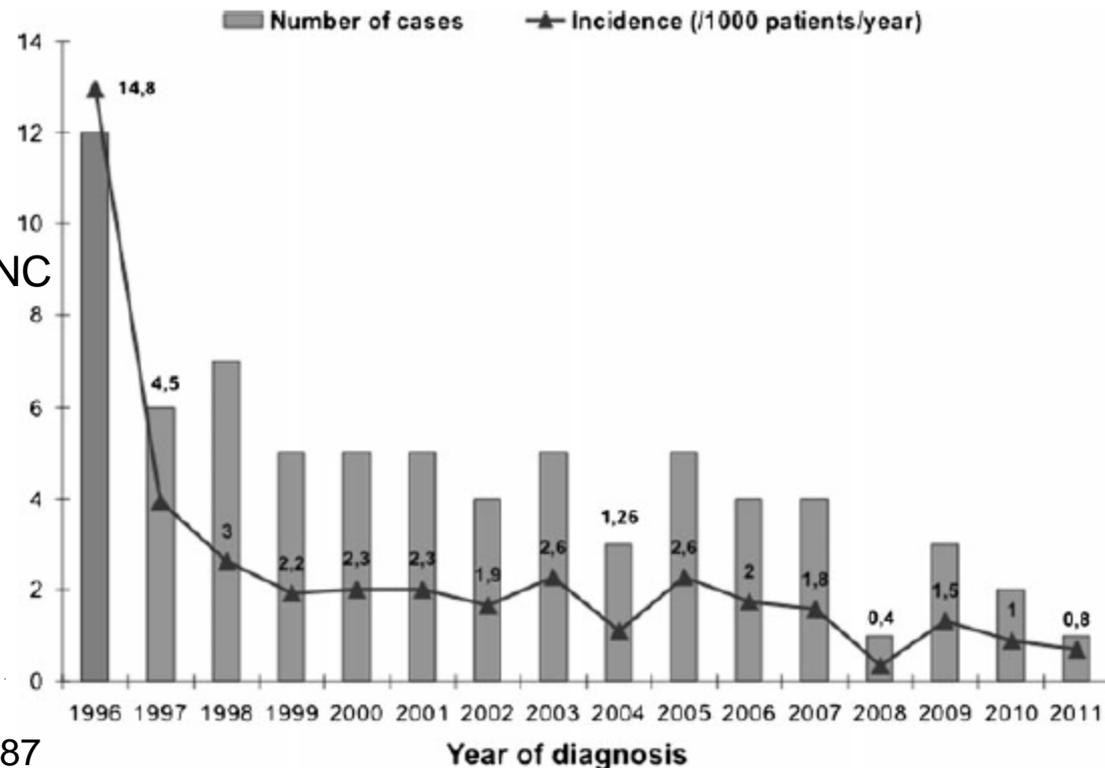
Série de cas sans les facteurs de risque classiques

N=38²:

- ▶ 7: Cirrhose (18.4%):
- ▶ 4: Insuffisance rénale chronique (13.2%)
- ▶ 2: Grossesse (5.2%)
- ▶ 2: démence (5.2%)
- ▶ 1: dermatomyosite non traitée (1.2%)
- ▶ 22: aucune immunodépression (57.9%)

Patients VIH+

- ▶ LEMP **avant** l'ère des cART:
 - ▶ maladie souvent fatale
 - ▶ survenait chez 3 à 7 % des patients
- ▶ LEMP **après** l'ère des cART (1996):
 - ▶ incidence diminuée
 - ▶ survie augmentée
 - ▶ cependant:
 - ▶ Moindre vs. autres IO du SNC

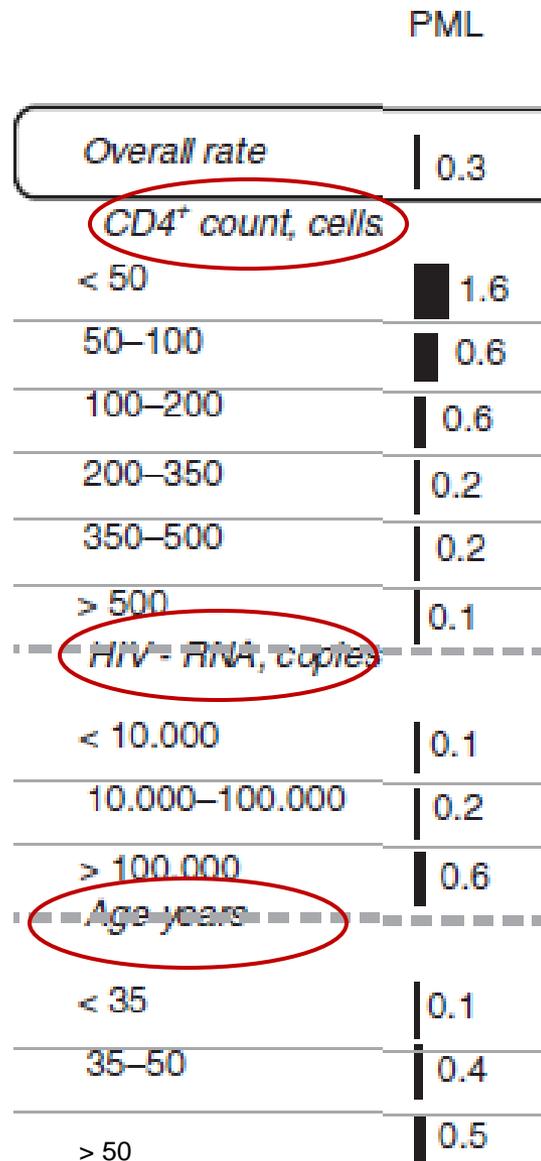


Facteurs de risque de LEMP chez les patients vivant avec le VIH

- ▶ Facteurs de risque « classiques »
- ▶ Autres facteurs de risque



Incidence rates of AIDS-defining events per 1000 person-year of follow-up, HIV-CAUSAL Collaboration 1996–2013



(critères à l'inclusion. Modèle ajusté)

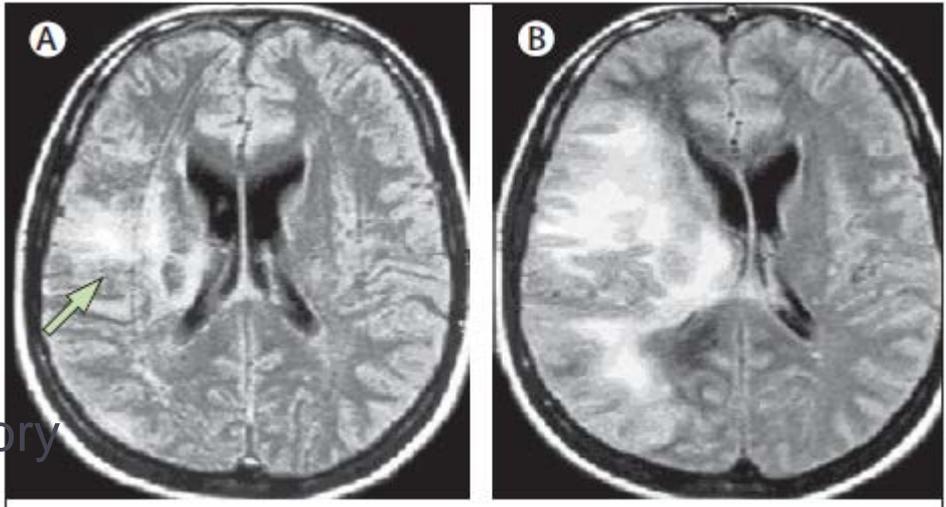
and PML. For all outcomes, incidence rates were lower for higher CD4⁺ cell count, younger age and lower HIV-RNA level at baseline (Fig. 1). Appendix 1, <http://>

▶ **Classiquement CD4 < 100**

▶ AIDS. 2014;28:2461-2473

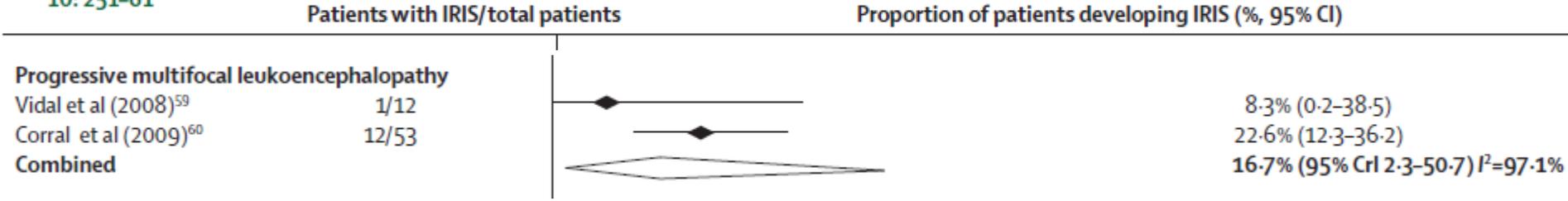
▶ **Parfois à des CD4 élevés**

▶ Contexte d'IRIS
 (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)



Lancet Infect Dis. 2009 October ; 9(10): 625–636.

Lancet Infect Dis 2010;
 10: 251–61



▶ Parfois non Int J STD AIDS. 2012;23:e35-8; J Neurovirol. 2011;17:196-9

▶ CD4 > 500



Opportunistic infections and AIDS malignancies early after initiating combination antiretroviral therapy in high-income countries

The HIV-CAUSAL Collaboration

	Time since cART initiation	<i>N</i> cases	Person-years	Incidence rates of events per 1000 person-year	Hazard ratio (95% confidence intervals)
PML	No cART	38	143944.00	0.3	1
	<3 months	19	9307.42	2.0	1.18 (0.62–2.26)
	≥3 months	56	238960.75	0.2	0.21 (0.06–0.71)

Risque selon le type d'ARV ?

▶ Hypothèse:

- ▶ Meilleure concentration dans le SNC
 - ▶ Suppression locale de la réplication du HIV
 - Diminution de la Tat protéine
 1. Blocage réplication du JC virus
 2. Environnement cytokinique défavorable au JC virus

▶ Cependant:

- ▶ Hypothèse d'une réactivation locale ne domine plus ¹

Et

- ▶ CPE (CNS Penetration Effectiveness) score > 7:
 - ▶ Effet protecteur non démontré

▶ 1. Clin. Microbiol. Rev. 2012, 25:471-5

2. Neurology. 2011;76:693–700

Age

Overall rate	PML
	0.3
Age-years	
< 35	0.1
35–50	0.4
> 50	0.5

- ▶ Population VIH qui vieillit
- ▶ Hypothèse:
 - ▶ immunosescence pourrait favoriser la réactivation du JC virus¹
- ▶ Etude autopsique²
 - ▶ Population:
 - 33 sujets immunocompétents
 - Sans LEMP
 - Âge:
 - 63-100 ans
 - ▶ Résultats:
 - 10 (30%)
 - ▶ Détection JCV par PCR au niveau cérébral

1. Journal of Clinical Epidemiology 54 (2001) S3

2. Neuroscience Letter.1992;141:151-5.

Moindre risque de LEMP chez les patients originaires d'Afrique subsaharienne et des Caraïbes ?

- ▶ En Afrique subsaharienne et Caraïbes:
 - ▶ Infection par le JCV semble aussi fréquente que sur les autres continents ¹
 - ▶ Maladie rarement décrite ²
- ▶ Pourquoi ?

▶ 1. Clin. Microbiol. Rev. 2012; 25:471
2. S Afr Med J. 2013; 103:399-401

a) Non reporté ou défaut de moyens diagnostiques (IRM et PCR JCV dans LCR)

▪ Diagnostic différentiel: AVC

- 25% chez des sujets jeunes en Afrique subsaharienne¹

b) Décès avant d'une autre IO ("risques compétitifs")²

- Exemple: tuberculose à des taux de CD4 plus élevés

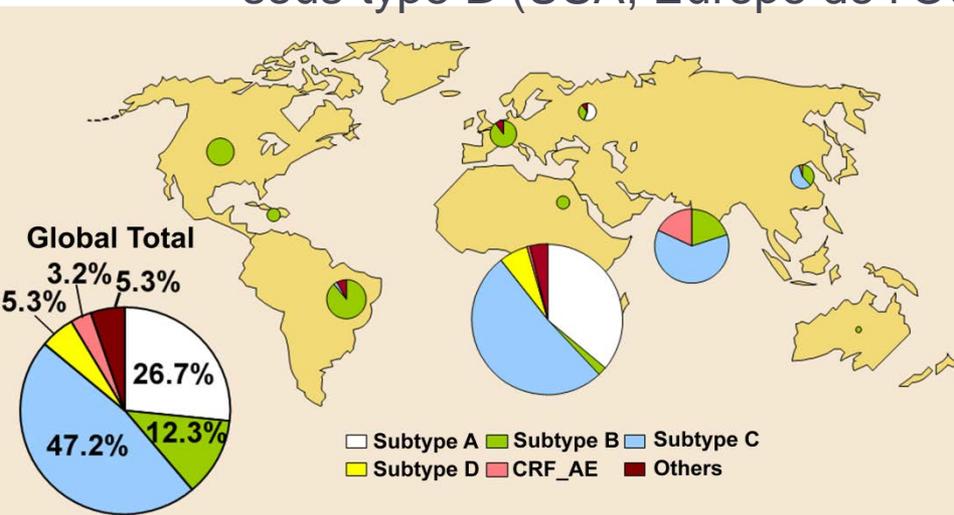
c) Susceptibilité génétique³

d) Interaction JCV et VIH²:

- sous-type C du VIH
 - Pas de réplication du JCV induite par ce sous-type ?

vs.

- sous-type B (USA, Europe de l'Ouest)



1. Stroke. 2005;36:960-964

2. Journal of NeuroVirology.2003;9: 59–67

3. Frontiers in Immunology. 2015;6:Article216

e) 7 génotypes de JC virus identifiés

▶ Répartition géographique ¹:

- Europe et USA :
 - génotypes 1 et 4
- Asie:
 - génotype 2 et 7
- Afrique:
 - Génotypes 3 et 6

▶ Hypothèse :

- Différence de virulence selon génotype ?
 - génotype 3 moins virulent ?
 - génotypes 1 et 2 semblent plus virulents ? ²:
 - ▶ Vs. autres génotypes
 - ▶ OR= 3.29 (95% IC, 1.23-9) (étude cas-témoin sans ajustement)

JC virus:

- excellent marqueur des migrations de population
- utilisé en anthropologie

Typing of urinary JC virus DNA offers a novel means of tracing human migrations

CHIE SUGIMOTO*, TADAICHI KITAMURA†, JING GUO*, MOHAMMED N. AL-AHDAL‡, SERGEI N. SHCHELKUNOV§, BERTA OTOVA¶, PAUL ONDREJKA||, JEAN-YVES CHOLLET**, SAYDA EL-SAFI††, MOHAMED ETTAYEBI‡‡, GÉRARD GRÉSENGUET§§, TANIL KOCAGÖZ¶¶, SANONG CHAIYARASAMEE|||, KYAW ZIN THANT***, SOE THEIN***, KYAW MOE***, NOBUYOSHI KOBAYASHI†††, FUMIAKI TAGUCHI‡‡‡, AND YOSHIAKI YOGO*§§§

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 94, pp. 9191–9196, August 1997
Evolution

1. Clin. Microbiol. Rev. 2012, 25:471-506
2. The Journal of Infectious Diseases 2001;183:2

Alcool ?

- Consommation problématique d'alcool:
 - 16% des personnes vivant avec le VIH en France¹

Vs.

- 8% en population générale²
- Effet immunosuppresseur de l'alcool:
 - montré en population générale³
 - Diminution de la sécrétion d'interféron
 - Effet négatif sur les CD8 cytotoxiques
 - Diminution de l'activité NK
 - D'autant plus que:
 - Cirrhose
 - Dénutrition +++

Et

- dans la population VIH+^{4, 5}:
 - défaut d'adhérence
 - échecs virologiques plus fréquents
 - diminution du taux de CD4 de manière indépendante



1. Actualisation 2015 du rapport Morlat
2. Presse Med. 2014. 43:1067-79
3. Alcohol Clin Exp Res. 2006; 30:1624-
4. Clin Infect Dis. 2010; 50(5):779-86
5. AIDS.1996;10:1293-4



■ Consommation excessive chronique d'alcool

LEMP

1. Immunodépression:

- Réactivation du JCV

2. Altération de la barrière hémato-encéphalique

(en synergie avec le VIH)

=>  Passage des lymphocytes B porteurs du JC
virus

■ Case reports:

- VIH -
- Jirrhose d'origine alcoolique
No Shinkei Geka. 2010; 38:569-74



Conclusion

Facteurs de risque de LEMP chez les patients vivant avec le VIH

▶ Classiques:

- ▶ CD4 bas
- ▶ Charge virale VIH élevée

▶ Facteurs individuels à considérer:

▶ Génétiques

- ▶ Facteurs favorisant
- ▶ Facteurs protecteurs
 - Origine Afrique sub-saharienne –Caraïbes ?

▶ Age ?

▶ Alcool ?

▶ Etudes en cours

