

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1774

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Marine JOLY

le 02 décembre 2021

**Incidence de la leucoencéphalopathie multifocale progressive et
pathologies prédisposantes : une cohorte nationale française de
2010 à 2017**

Directeur de thèse : Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL

JURY

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL

Président

Madame la Professeure Agnès SOMMET

Assesseur

Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE

Assesseur

Monsieur le Docteur Sébastien LHOMME

Assesseur

Monsieur le Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL

Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHORE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.		P.U. - P.H.	
Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		2 ^{ème} classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie	P.U. Médecine générale	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. MESTHÉ Pierre	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OUSTRIC Stéphane (C.E)	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	Professeur Associé Médecine générale	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Mme IRI-DELAHAYE Motoko	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUDA Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière	
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses	Mme MALAUDA Sandra	
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie	P.U. Médecine générale	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie	Professeur Associé de Médecine	
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	M. BOYER Pierre	
M. OTAL Philippe	Radiologie		M. STILLMUNKES André
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme de GUSEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. HAMDI Safouane	Biochimie	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GASQ David	Physiologie
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUSSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
		Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
		M. VERGEZ François	Hématologie
		M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		M. ESCOURROU Emile	

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

01/10/2021

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre Delobel, merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci pour tes enseignements et ton encadrement toujours pragmatique et éclairant au SMIT. Merci également pour ton implication en tant que coordinateur de DES, et pour m'avoir permis de mener cet internat d'itinérance auquel j'aspirais.

A Madame la Professeure Agnès Sommet, merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury. Merci pour ton engagement à nos côtés dans ce projet, pour ton expertise et ton implication bienveillante.

A Monsieur le Professeur Jérémie Pariente, merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury, et d'apporter votre expertise à l'évaluation de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Sébastien Lhomme, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Merci pour ton soutien, et pour toutes tes explications et ta disponibilité au laboratoire.

A Monsieur le Professeur Guillaume Martin-Blondel, merci pour tout : merci de m'avoir proposé de participer à ce projet, merci pour ton optimisme à toute épreuve (ne jamais rien lâcher), ta disponibilité, et ton soutien sans faille. Je suis vraiment heureuse de t'avoir eu pour directeur de thèse. Merci également pour tes enseignements et ton encadrement au SMIT, ton érudition et ton humanité sont un modèle. Il me tarde de poursuivre l'aventure au-delà de cette paren-thèse.

A toutes les personnes ayant participé à l'élaboration de cette thèse,

A Cécile Conte, mille mercis. Travailler à tes côtés a été un réel plaisir. Merci pour tes compétences et ta rigueur, mais aussi pour ta douceur et ta persévérance qui m'ont aidée à avancer. Merci surtout pour ton implication sans faille malgré les obstacles, je t'en suis extrêmement reconnaissante. Cette thèse n'aurait pu aboutir sans toi, elle t'est dédiée.

Merci au **Professeur Vincent Le Moing** au CHU de Montpellier, et merci au **Docteur Christine Defez-Fougeron** du Département d'Information Médicale du CHU de Montpellier pour avoir été d'une grande aide dans le recueil des patients.

Merci au **Professeur Pierre Tattevin** au CHU de Rennes pour m'avoir mise en relation avec les interlocuteurs du DIM. Merci au **Docteur Josiane Holstein** et au **Docteur Alexandre Scauff** pour leur aide dans le recueil des patients.

Merci au **Professeur Charles Cazanave** et au **Docteur Maïlys Ducours** au CHU de Bordeaux pour avoir répondu promptement à notre demande pour le recueil des patients au CHU de Bordeaux.

Merci à **Mme Isabelle Olivier** et à **Mme Marjorie Bousac** pour leur participation indispensable dans le parcours des autorisations éthiques pour notre protocole EPILEMP.

Merci au **Docteur Hélène Derumeaux** du Département d'Information Médicale du CHU de Toulouse pour nous avoir permis de recueillir les patients au CHU de Toulouse.

A toutes les personnes ayant marqué mon parcours lors de cet internat itinérant,

A l'ensemble de l'équipe du SMIT, qui m'a accueillie durant mon premier semestre dans la ville rose, avec une pensée particulière pour **Muriel**, merci pour ton humanité et ton précieux soutien, pour **Lucie**, un modèle pour la bébé-interne que j'étais, pour l'adorable **Alexa**, pour la douce **Pauline**, pour **Lydie**, et pour **Camille**, l'énergie et l'humour personnifiés.

A l'équipe de Médecine interne du Pr Alric, merci pour votre accueil.

A l'équipe de Réanimation polyvalente de l'hôpital d'Albi, merci au **Dr Garnier** de nous avoir accueillis pour ce semestre enrichissant tant sur le plan professionnel que personnel, merci à **Leslie**, **Bertrand**, **Christophe**, et **Marie-Françoise**, ce fut un réel plaisir de travailler avec vous. Merci à **Mag** et **Simon**, fidèles acolytes.

A l'équipe de l'Unité de transplantation d'organes de l'hôpital Rangueil, merci pour vos enseignements et pour ce semestre très enrichissant et agréable.

A l'équipe du SMIT de l'hôpital de Rodez, j'ai beaucoup appris à votre contact et ce fut un plaisir de travailler avec vous, merci à **Bruno Guérin** pour ton accueil, et à **Simon**, **Fatima**, **Cédric**, **Benoît** et **Mickaël**.

A l'équipe de l'UMIT de l'hôpital de Cayenne, merci au **Pr Félix Djossou** pour son accueil lors de cet inter-CHU, merci à toute l'équipe pour ce semestre enrichissant à tous niveaux, et en particulier à **Lucas** et **Mathilde** nos assistants au calme olympien.

A l'équipe de Réanimation médicale du CHU de Rennes, merci au **Pr Le Tulzo** pour m'avoir reçue en inter-CHU, ce semestre a répondu à toutes mes attentes, et merci à l'ensemble des médecins et paramédicaux.

A l'équipe du laboratoire de Bactériologie-Virologie de l'IFB, merci pour ce semestre extrêmement instructif.

A ma famille.

A mes parents. Vous êtes les parents les plus aimants et soutenant qui soient, vous avez été les piliers qui m'ont permis de me construire et de prendre confiance en moi, et je vous dois ce que je suis aujourd'hui. Vous êtes les personnes les plus fortes que je connaisse. Les aspérités de la vie ne nous laissent pas indemnes mais ensemble nous sommes plus forts. Sachez que je serai toujours là malgré la distance, à essayer de vous rendre ce que vous m'avez donné. Je vous aime.

A mon frère Paul, je suis la plus chanceuse et la plus heureuse de t'avoir comme petit frère. Grandir ensemble malgré la différence d'âge a été un chemin semé d'aventures, d'amour et d'admiration mutuelle. Je suis si fière de voir l'homme que tu deviens. J'ai hâte de voir tout ce qui nous attend dans cette vie, et de la passer en sachant qu'on pourra toujours compter l'un sur l'autre. Je t'aime.

A mon grand-père Jean, tu as été le meilleur des Papis-gâteaux, toujours prêt aux pitreries et aux inventions pour amuser la petite Mouchette. Tes encouragements inconditionnels m'ont également forgée. Mon récent séjour à Rennes a été une période extrêmement précieuse pour moi de partage à tes côtés.

A mon grand-père Christian, et Sylvie, merci pour tous ces bons moments qui ont ponctué mon enfance, pour ce que vous m'avez appris, et pour votre affection. Je tiens beaucoup à ces moments que je passe avec vous à Saint-Savin, bien qu'ils ne soient pas assez fréquents !

A Chouquette, mon adorable grand-tante, je tiens beaucoup à toi.

Et à ma petite Nano, tu as été l'une des personnes les plus inspirantes de ma vie, j'admire sans borne ton indépendance d'esprit, ton goût pour l'aventure, ta plume et ton verbe affûtés. Ton amour inconditionnel a fait grandir la petite-fille que j'étais. Tu es toujours avec moi chaque jour.

A ma marraine, merci pour ta douceur, et à mes cousins **Lucas** et **Morgane**.

A mon parrain, merci pour ta présence bienveillante.

A mon oncle Sylvain, et à mes cousines **Nicola** et **Amanda**.

A mes amis,

A Camille, la meilleure partenaire de voyage que la terre ait portée, et une amie chère à mon cœur, c'est quoi la prochaine destination ?... Argentina bien sûr !

A Mélanie, copine pétillante et inspirante, et surtout véritable amie. J'ai hâte d'écouter nos conversations d'octogénaires car je sais qu'à tout âge, tu seras là de près ou de loin.

A Lissou, amorcito de mi cielo, tant de belles choses que l'on a vécues et que l'on vivra encore ensemble. Je suis si heureuse d'avoir partagé des moments forts de vie avec toi, et je sais qu'il y en aura encore de nombreux.

A Inès, mon petit pilier et repère parisien, compagne de voyage des rizières de Sapa aux terrasses de Pamukkale, je sais qu'on continuera de se suivre, avec toujours autant de fous rires.

A Hugo, précieux ami ornithophile et définitivement meilleure rencontre de fin d'externat, je suis heureuse et fière de notre amitié qui perdure malgré la distance, et toujours ravie de rire avec toi.

A Eulalie, mon coup de cœur amical ayant suivi l'arrivée à Toulouse, cocktail de sagacité et d'humour qui sait me plier de rire. Ta sensibilité et la justesse de tes mots font de toi un de mes piliers. Tu es une personne incroyable.

A Alice, petit elfe aux yeux verts apparu dans mon horizon toulousain, tu es aujourd'hui ma confidente sans filtre et vice versa, ta douce folie et ta sensibilité me sont chères.

A Sofiane, je suis la plus heureuse de t'avoir rencontré en ce premier semestre à Rangueil, merci pour tous ces moments où tu m'as écoutée, soutenue, et fait mourir de rire. Même à distance, on continue le journal de bord !

A Merouane, généreux et passionné dans tout ce que tu entreprends, je suis heureuse de te compter parmi mes amis proches et sache que tu pourras toujours compter sur moi.

A Manu, passionné et passionnant, mais aussi hyperactif, je sais qu'avec toi le prochain plan sera toujours plus cool, drôle et instructif. Véritable ami toujours présent même si l'on est souvent à plus de 1000 km l'un de l'autre. Bref, tu sais tout.

A Célia, petit clown plein de charme et de caractère, mais surtout amie très chère, tu as toujours les mots dans les moments les plus importants, merci d'être là.

A Adeline, quel bonheur d'avoir forgé les débuts de cette amitié sur fond de montagnes chinoises... Merci pour ta douceur, ta sensibilité, et les choses fortes que l'on partage.

A Elvire, ami d'enfance à l'imagination débordante, avant-gardiste, féministe, à la plume affûtée. J'ai tant d'affection et d'admiration pour toi, je suis touchée que tu sois à mes côtés pour ce moment important.

A Rebecca, ma précieuse alliée d'internat, j'adore tous les moments partagés ensemble, je n'aurais pu rêver meilleure co-DES. Et un grand merci pour ta relecture !

A Ninon, heureuse que notre mutation en Occitanie nous ait rapprochées, merci d'être là quand il y en a besoin.

A Tess, une belle fée qui rayonne de spiritualité, et toujours attentive aux autres. Merci d'être là.

A **Xavier**, mon idole de quand j'étais (et resterai) soclarde, merci pour toutes ces marrades, il me tarde d'être ta DJ !, à **Léopoldine**, si mignonne et pétillante, à **Ondine**, merci pour ton humour et tes good vibes, et aussi à **Benjamin**, et au petit **Paulin** qui a déjà bientôt 2 ans (en taille !).

A **Camille**, quel plaisir d'avoir vécu l'aventure à Mada avec toi, merci aussi pour ces moments de partage en Aveyron, et à **Valou**, merci pour ce semestre de bonheur à Albi où j'ai eu le plaisir de découvrir ton flegme espiègle.

A **Benjamin**, savant mélange de talent et d'humour sagace, à la belle et intelligente **Iohanna**, je suis heureuse de mieux te connaître, à **Arthur**, merci pour tous ces petits moments à la coloc, à **Clarisse**, un petit tourbillon d'énergie positive, à **Jérémie**, l'homme qui sait tout faire, et bien, à **Malo**, à la fois insaisissable et attachant, à la douce **Cassandra**, à **Maéva**, **Geoffrey** et leur adorable petit babe **Basile**, à **Pierre**, tant de classe dans un seul marseillais. Et à **Gildas**, new coloc !

A **Chachou**, plus adorable que toi je ne connais pas, à **Nico**, merci tout simplement d'être là, à **Rémi**, un co-interne et un ami haut en couleur, à **Amande**, la plus douce des chefs de clinique, à **Alexis**, mon nouvel acolyte comédien.

A **Laeti** et **Bastien**, de Paris à Toulouse on se suit, contente de partager ces bons moments avec vous, à **Sam** et **Laure**, un couple de tandemistes maraîchers simplement adorables, à **Mathieu**, profite à Mayotte !, et à **Laurène**.

A **Louise** et **Thomas**, merci pour votre accueil dès mon arrivée dans la ville rose, je suis heureuse que l'on se soit retrouvés, et je compte bientôt venir vous voir à Clermont !

A **Jeannou**, mon petit coup de cœur d'Albi, excellente pâtissière, grande sportive et fine mélomane, à **Arnaud**, j'adore discuter avec toi, à **Jean**, mon voisin pneumologue, cycliste, batteur, et maintenant papa ! Et à toute la joyeuse équipe de cet hiver albigeois.

A **CamCam**, « ma copine » et confidente de Rodez, ton rire me manque, à **Léa** et **Thom** les mimis, drôles et attachants, à **Laure**, très heureuse de t'avoir rencontrée, à **Tété** et **Valentin** mes chers co-internes du SMIT, ainsi qu'à tous les compagnons du cluster, et à toute la folle team ruthénoise !

Au merveilleux territoire contrasté de la Guyane française, à la coloc d'Attila Cabassou, chez la Dide (on l'aura un jour, on l'aura), avec **JB**, « my name is Jean-Baptiste Quinta », tu resteras le premier docteur que j'admire, trop heureuse d'avoir été ta coloc à Attila et contente qu'on continue l'aventure à Toulouse (moins exotique), et **Caro**, une brillante infectiologue à la voix enchanteresse, reviens vite nous voir à Toulouse. A **Clémence**, qui a surgi dans ma vie au détour de la base-vie, inspirante, belle et spirituelle, merci pour notre amitié. A **Pierre** et **Alison**, le couple le plus détente et attachant, et asymétrique (mais en taille seulement !), à **Tanguy**, on se retrouve maintenant à Toulouse non mais c'est ENORME !, à **Marguerite**, surprenante, drôle et attachante, grâce à toi je sais que les pupilles des chèvres sont carrées, à la belle **Noura**, à **Diane**, la Totti qu'on adore, à **Sophie**, si drôle et attachante, merci pour ces petits moments à Cayenne, à Rennes, et bientôt à Toulouse, à **Tommaso**, trait d'humour tout droit venu d'Italie à Saint-Laurent du Maroni, ne change rien ! A **Pauline** et **Loris**, qui ne m'ont pas laissée dormir au bord de la route pour ma première nuit à Saint-Lau ! A **Charlie**, merci pour tes cours de guitare. A la team du Maroni, **Sarah** et **Davy**, **Imed** et **Quentin**, sans oublier **Seke**, une semaine aussi époustouflante qu'improbable à vos côtés.

A **David**, que j'admire pour sa gentillesse, son talent affûté pour les jeux de mots, et sa cuisine !, à **Adel**, qui m'a appris la réa avec humour et sur un fond de rap, de Shakira et de caisse enregistrée, et à **l'éternelle galerie A**, **Margaret**, **Toto** et **Petit Aiglon**.

A **Eva**, ma co-interne poilante sans qui un semestre à Dieulafoy aurait été bien amer, et à **Marie-Aimée Segond** pour son instillation de douceur au quotidien.

A mes joyeux acolytes de bactériologie, **Silvia, Yasmine, Maëlys, Lucie**, et tout le reste de la team. Et à **Guillaume**, merci pour tous tes conseils sur le plan académique, mais aussi personnel !

A **Mounir**, merci de toujours me faire rire, à **Julien**, à la douce **Caroline**, à **Arnaud Michoko**, et à **tous les Ranguillois** qui ont fait de l'arrivée à Toulouse, une fête.

A **Tiffany**, et à **Sawê**, mes belles découvertes de la fac parisienne.

A **Santiago**, gracias por tu querida presencia a la distancia.

Enfin à la Mafia parisienne qui a marqué ces 6 années d'études, à **Marine**, pour toutes ces confidences et ces folles soirées au Café Oz, à **Steven**, je pleure de rire quand je relis nos conversations de l'époque, à la belle **Vittoria**, à **Daphnis**, à **Camille** et **Max**, à **JD**, à **Alexia**.

Sommaire

Liste des abréviations	14
Introduction	16
Manuscrit	20
Figures and Tables	37
Conclusion et perspectives	45
Annexes	47
Bibliographie	54

Liste des abréviations

En anglais

AAN : American Academy of Neurology

AD : Associated diagnosis

AIDS : Acquired immunodeficiency syndrome

cART : Combination antiretroviral therapy

CI : Confidence interval

CLL : Chronic lymphocytic leukemia

CNS : Central nervous system

CSF : Cerebrospinal fluid

CVID : Common variable immunodeficiency

FLAIR : Fluid attenuated inversion recovery

HIV : Human immunodeficiency virus

HR : Hazard ratio

HSCT : Haematopoietic stem cell transplantation

ICD : International classification of diseases

IQR : Interquartile range

IRIS : Immune reconstitution inflammatory syndrome

JCV : JC virus

LTD : Long-term disease

MRI : Magnetic resonance imaging

MS : Multiple sclerosis

PCR : Polymerase chain reaction

PD : Primary diagnosis

PID : Primary immune deficiency

PLHIV : Patients living with human immunodeficiency virus

PML : Progressive multifocal leukoencephalopathy

PML-IRIS : Progressive multifocal leukoencephalopathy-related immune reconstitution inflammatory syndrome

PPV : Positive predictive value

RA : Rheumatoid arthritis

RD : Related diagnosis

SCID : Severe combined immunodeficiency

SLE : Systemic lupus erythematosus

SOT : Solid organ transplantation

En français

CépiDC : Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès

CHU : Centre hospitalo-universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

INDS : Institut National des Données de Santé

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCS : Liquide cérébro-spinal

LEMP : Leucoencéphalopathie multifocale progressive

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SNC : Système nerveux central

SNDS : Système National des Données de Santé

SNIIRAM : Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VPP : Valeur prédictive positive

Introduction

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection opportuniste du système nerveux central (SNC) causée par la réactivation du polyomavirus JC (JCV). Il s'agit d'une maladie rare, qualifiée d'orpheline (code Orphanet 217260, https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=217260). Le JCV est un virus ubiquitaire dont la séroprévalence dans la population générale varie de 60 à 80% à l'âge de 70 ans¹. Chez les hôtes immunocompétents, le JCV se caractérise par une latence ou par une réplication asymptomatique. Chez les patients dont l'immunité cellulaire est altérée, la réactivation virale associée à l'acquisition d'un neurotropisme sont responsables d'une infection lytique des oligodendrocytes aboutissant à des lésions de démyélinisation du parenchyme cérébral, et aux symptômes cliniques de LEMP². Il peut s'agir de patients souffrant d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) au stade de syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), d'une hémopathie maligne ou d'un cancer solide traités ou non par une chimiothérapie, de patients recevant un traitement immunosuppresseur ou immunomodulateur pour une pathologie inflammatoire chronique ou une transplantation d'organe, ou encore porteurs d'un déficit immunitaire primitif³. La LEMP se manifeste par des symptômes neurologiques multifocaux d'aggravation progressive, principalement des troubles cognitifs et du comportement, divers déficits neurologiques, et parfois de l'épilepsie⁴. Le diagnostic repose sur l'association i) de manifestations cliniques compatibles, ii) de signes évocateurs à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale, à savoir des lésions multifocales et asymétriques de la substance blanche apparaissant en hyposignal en séquence T1 et en hypersignal en séquences T2 et FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery), ne prenant habituellement pas le contraste après injection de gadolinium, et iii) d'une PCR positive pour le JCV dans le liquide cérébro-spinal (LCS). Enfin, dans les situations les plus complexes, une biopsie cérébrale stéréotaxique peut s'avérer nécessaire afin de confirmer le diagnostic, en combinant des arguments histologiques, immunohistochimiques et de biologie moléculaire (PCR JCV sur le tissu cérébral). Ces quatre paramètres déterminent le caractère certain, probable ou possible du diagnostic de LEMP, selon la classification de l'American Academy of Neurology (AAN) (voir Annexe I)⁵.

La LEMP est grevée d'un pronostic sévère, avec une mortalité variant de 29% à 90% en fonction de la pathologie immunosuppressive sous-jacente^{3,6}, et la persistance fréquente de séquelles chez les patients survivants⁷. Aucune thérapie n'a encore prouvé son efficacité dans le traitement de la LEMP, et celui-ci repose à l'heure actuelle sur la restauration, lorsqu'elle est

possible, des réponses immunitaires effectrices antivirales, par l'instauration d'une trithérapie antirétrovirale chez les patients infectés par le VIH, ou par l'allègement voire l'arrêt complet des thérapies immunosuppressives favorisant au cours des LEMP iatrogènes^{3,8}. Cette restauration immunitaire, salvatrice par nature, peut être délétère par intensité et s'accompagner d'une aggravation soudaine des symptômes neurologiques dans le cadre d'un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (dont l'acronyme anglo-saxon est IRIS). Le diagnostic d'IRIS est parfois difficile à distinguer de celui d'une aggravation de la LEMP elle-même. En effet, les manifestations cliniques peuvent se recouper. Les signes clés du diagnostic d'IRIS à l'IRM cérébrale sont le rehaussement des lésions après injection de gadolinium, la présence d'un œdème péri-lésionnel, ou d'un effet de masse, mais leur absence n'exclut pas le diagnostic⁹. A nouveau, une biopsie cérébrale est parfois nécessaire pour établir de façon certaine le diagnostic d'IRIS, défini par la présence d'un infiltrat lymphocytaire parenchymateux à prédominance de lymphocytes T CD8⁺. La survenue d'un IRIS ne semble pas associée à une augmentation de la mortalité liée à la LEMP^{10,11}.

Plusieurs stratégies d'immunothérapie visant à favoriser la restauration des réponses immunitaires antivirales ont été suggérées comme pouvant améliorer le pronostic de la maladie, avec l'utilisation de cytokines comme l'interleukine 7 recombinante humaine¹²⁻¹⁸, d'inhibiteurs de molécules de points de contrôle immunitaire¹⁹⁻²², ou de transferts adoptifs de lymphocytes T antiviraux²³⁻²⁵. Ces stratégies thérapeutiques font l'objet actuellement d'une intense concertation sur le plan international afin d'initier des essais cliniques de grande ampleur qui permettront d'apporter des réponses à un besoin clinique urgent (<https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/considerations-progressive-multifocal-leukoencephalopathy-clinical-trial-designs-09212021-09212021>). Toutefois, ces stratégies ne peuvent uniformément s'appliquer à tous les patients atteints de LEMP et doivent être individualisées selon le type de pathologie ayant prédisposé à la survenue de la maladie. Un des prérequis à ces essais cliniques est donc une bonne connaissance de l'épidémiologie de la LEMP et des pathologies la favorisant. Peu de données à ce sujet sont toutefois disponibles à ce jour. La majorité des études abordent son épidémiologie chez un type précis de pathologie sous-jacente. Six études de cohorte rétrospectives, toutes d'effectif relativement faible, et nationales pour seulement deux d'entre elles, ont permis de fournir des premières données d'incidence et de mortalité de la LEMP, tous terrains prédisposants confondus (décrites dans le **Tableau 1**)^{7,26-30}. Parmi celles-ci, une récente étude nord-européenne a suggéré une augmentation de l'incidence de la LEMP au cours de la dernière décennie, ainsi qu'une

modification de la répartition des terrains prédisposants avec une diminution de la part relative des LEMP liées à l'infection par le VIH, et une augmentation de la part des LEMP iatrogènes²⁷.

Afin de disposer de données épidémiologiques récentes permettant une compréhension d'ensemble de l'épidémiologie de la LEMP, de ses terrains prédisposants, et de leur évolution au cours du temps, nous avons exploité les bases de données nationales de l'Assurance maladie, constituant le Système National des Données de Santé (SNDS), afin de constituer une cohorte nationale de patients atteints de LEMP entre 2010 et 2017. Ce travail est présenté ci-après sous forme d'un article scientifique rédigé en anglais et qui sera soumis prochainement au *Lancet Neurology*, revue scientifique de haut niveau avec comité de lecture.

Article	Période	Région géographique et échelle	Effectif	Incidence	Données de survie	Référence
Eng <i>et al</i>, <i>Neurology</i> 2006	2002-2004	Etats-Unis : échantillon de 10 millions d'habitants	44 patients	Non applicable	Décès pour 43.2% des patients sur la période d'étude	²⁶
Iacobaeus <i>et al</i>, <i>Neurology</i> 2018	1988-2013	Suède (étude nationale)	108 patients	0.11/100,000 patient-années de 2011 à 2013	Mortalité à 2 ans 74%	²⁷
Kartau <i>et al</i>, <i>Open Forum Infect Dis</i> 2019	2004-2016	Sud de la Finlande et région capitale finlandaise	31 patients	0.12/100,000 patient-années de 2004 à 2016	Survie à 5 ans 9.7%	²⁸
Sipilä <i>et al</i>, <i>Journal of Neurology</i> 2019	2004-2014	Finlande (étude nationale)	35 patients	0.072/100,000 patient-années de 2004 à 2014	Survie à 1 an 79%	³⁰
Anand <i>et al</i>, <i>Neurol Neuroimmunol and Neuroinflammation</i> 2019	1994-2019	Etats-Unis : bicentrique	91 patients	Non applicable	Mortalité à 1 an 54.2%	⁷
Graf <i>et al</i>, <i>Frontiers in Neurology</i> 2021	2013-2019	Allemagne : monocentrique	37 patients	Non applicable	Survie à 2 ans 56%	²⁹

Tableau 1. Caractéristiques des cohortes rétrospectives publiées dans la littérature concernant l'épidémiologie de la LEMP quel que soit le terrain prédisposant.

Epidemiology and spectrum of predisposing conditions of progressive multifocal leukoencephalopathy: a French nationwide population-based study

Abstract

Background: Although crucial to raise awareness among clinicians and to lay foundations for future therapeutic trials in immunomodulating therapies, large scale data on the epidemiology of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), its predisposing conditions and prior drug exposure are lacking.

Methods: Patients were identified by interrogating a national healthcare reimbursement database from January 1st, 2010 to December 31st, 2017, using PML International Classification of Diseases (ICD) code and a patient's selection algorithm. Overall incidence rate, one-year all-cause mortality rate and survival patterns were calculated, and factors associated with death were identified using a multivariate Cox proportional hazards regression model.

Findings: Our cohort consisted of 584 patients with incident PML. The overall incidence in France from 2010 to 2017 was stable during the study period at 0.11 per 100 000 person-years, 95% CI [0.10-0.12]. Predisposing diseases were Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection (43.7%), followed by haematological malignancies (21.9%), chronic inflammatory diseases (20.2%), solid organ transplantation (SOT) (4.3%), solid neoplasm (4.1%), and primary immune deficiency (PID) (1.5%). Prior exposure to immunosuppressive therapies was mainly represented by corticosteroids, rituximab and natalizumab. The one-year mortality rate was 38.2%, 95% CI [34.2-42.2]. In multivariate analysis, factors independently associated with death were older age ($p = 0.02$), male gender ($p = 0.04$), and predisposing disease, with the highest risk for solid neoplasms, followed by haematological malignancies and HIV infection, compared with chronic inflammatory diseases ($p < 0.0001$). Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) occurred in 7.0% of patients and tended to be associated with increased survival ($p = 0.05$).

Interpretation: Incidence of PML is stable in France, and HIV infection remains the main predisposing disease. PML in the context of solid neoplasm was associated with the highest mortality.

Funding: None.

Research in context

Evidence before this study

The rarity of PML makes it difficult to produce large-scale epidemiological data. We searched for case series and cohort studies through PubMed in May 2021 using the keywords “progressive multifocal leukoencephalopathy”, “JC virus”, “epidemiology”, and “incidence”. Several studies reported epidemiological characteristics of PML occurring in the context of specific immunosuppressive diseases or therapies, but only six retrospective cohorts of relatively small sizes investigated the overall epidemiology of PML on a regional or national scale. Incidence rate was estimated as 0.11-0.12/100,000 person-years in Sweden and Finland, and global mortality rate was reported as 56% to 71% at one year. However, knowledge of PML overall epidemiology is still limited.

Added value of this study

Our nationwide cohort study comprised 584 cases of incident PML from 2010 to 2017, corresponding to an incidence of 0.11 per 100,000 person-years, 95% CI [0.10-0.12]. The primary single predisposing disease was HIV infection (43.7%), followed by haematological malignancies (21.9%, mainly lymphomas, chronic lymphocytic leukemias, other leukemias and myelomas), and chronic inflammatory diseases (20.2%, mainly multiple sclerosis). Prior exposure to immunosuppressive therapies was represented in top positions by corticosteroids, rituximab and natalizumab. All-cause one-year mortality rate was 38.2%, 95% CI [34.2-42.2]. After adjustment for age, sex and IRIS, risk of mortality was increased in patients with solid neoplasm (adjusted HR 4.34, 95% CI [2.25-8.37]), haematological malignancies (adjusted HR 3.13, 95% CI [1.85-5.30]) and HIV infection (adjusted HR 1.83, 95% CI [1.12-3.00]), compared with chronic inflammatory diseases. The large size of our cohort highlighted characteristics little described beforehand, such as sarcoidosis and primary immune deficiencies as rare predisposing conditions for PML, worst prognosis for patients with solid neoplasm, and female gender as an independent protective factor in PML ($p = 0.04$). IRIS tended to be associated with better survival in multivariate analysis ($p = 0.05$).

Implications of all the available evidence

Our findings, together with the available literature, provide important data on the different pathologies and the increasing prominence of immunosuppressive therapies that can underlie the development of PML. Such insight is essential to raise awareness among practitioners to

the diagnosis of this rare disease. No treatment has proven to be efficient in treating PML so far, and data on overall and disease-specific mortality rates are an essential prerequisite for future and urgently needed clinical trials.

Introduction

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare demyelinating disease of the central nervous system (CNS, ORPHA:217260). Reactivation of the JC virus (JCV) in immunocompromised patients leads to a lytic infection of oligodendrocytes that is responsible for PML neurologic symptomatology³. To date, the single effective strategy to intend to treat PML remains reconstitution of antiviral immune responses, by introduction of combined antiretroviral therapy (cART) in the context of human immunodeficiency virus (HIV)-associated PML³¹, or by discontinuation or alleviation of immunosuppressive therapies in iatrogenic PML^{4,32}. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) might occur in this context, defined by a sudden worsening of clinical manifestations concomitant with immune restoration. Nevertheless, such immune restoration is not achieved in many patients, and the burden of PML remains dramatic, with high mortality rate and heavy neurologic sequelae³. Recent evidence suggests that control of PML evolution could be achieved with immunotherapeutic approaches promoting the recovery of anti-JCV immune responses, such as immune checkpoint blockade¹⁹⁻²², adoptive transfer of polyomavirus-specific T cells²³⁻²⁵, and the use of cytokines like Interleukin-7¹²⁻¹⁸.

Initially described in 1958 in patients with haematological malignancies³³, the incidence of PML dramatically increased during the HIV pandemic in the 1980s³⁴, when PML prevalence reached 5-8% of patients living with HIV (PLHIV)³⁵. In the cART era, the incidence of PML significantly decreased to 0.49 per 1000 HIV-infected patient-years over the period 2009-2011³⁶. Iatrogenic PML then emerged with the development of new immunosuppressive biotherapies for chronic inflammatory diseases, such as the α 4-integrin monoclonal antibody natalizumab used in relapsing-remitting multiple sclerosis (MS), and the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab used in rheumatoid arthritis (RA) or systemic lupus erythematosus (SLE)³⁷. The incidence of PML has been estimated at 2.4 per 100,000 patients/year in patients with SLE³⁸. In haematological malignancies, it has been reported as 8.3-11.1 per 100,000 patients/year in the context of B cell lineage malignancies, rising up to 35.4 per 100,000 patients/year in haematopoietic stem cell allografted patients³⁸.

The above-mentioned studies involved disease-specific subgroups of PML patients. To our knowledge, six retrospective cohort studies of limited size have investigated the overall epidemiology of PML on a local, regional or national scale so far^{7,26-30}. Among them, a Finnish study estimated PML prevalence at 1.56 per 100,000 individuals and its incidence at 0.12 per

100,000 individuals per year from 2004 to 2016²⁸. A Swedish study found a significant increase in PML incidence from a stable level of 0.026 per 100,000 individuals per year from 1988 to 2010, to 0.11 per 100,000 from 2011 to 2013, associated with a decrease in the proportion of HIV-related PML²⁷.

A better knowledge of PML epidemiology and of the conditions that underlie its development appears crucial, first, to raise awareness among practitioners to the diagnosis of this rare disease, and second, to achieve a personalized management in the choice of the immunotherapeutic approach depending on the underlying pathology. We aimed to delineate the characteristics of PML epidemiology and predisposing conditions in a French nationwide study.

Material and Methods

Study design

We conducted a nationwide population-based cohort study using data from the French national health insurance system database called SNDS (*Système National des Données de Santé*). The SNDS prospectively collects health data for all insured individuals in France (> 65 million inhabitants) from the French health insurance system database (SNIIRAM: *Système d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie*), from the public and private hospital discharge database (PMSI: *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*), and from the medical causes of death database (CépiDC: *Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès*). Data from January 1st, 2008 to December 31st, 2017 were extracted from the SNDS database for analysis of the present study.

Data source

All recorded data in the SNDS are individualized and anonymous. They include socio-demographic characteristics (age, gender, place of residence), long-term disease (LTD) affections, and all reimbursed community health expenditures. These data are linked to the PMSI, which exhaustively records all hospital stays and links each one of these with a list of diagnoses encoded according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10). This list includes one primary diagnosis (PD) code and one optional related diagnosis (RD)

code corresponding to the main reason for hospitalization, and several associated diagnoses (AD) codes corresponding to comorbidities or events occurring during hospitalization. In case of death, date and cause are also linked and recorded for each individual using the CépiDC.

Preliminary validation study of PML diagnosis code

To assess the reliability of PML diagnosis code (A81.2 “Multifocal leukoencephalopathy”, under A81 “Atypical viral infections of the CNS” according to the ICD-10) to predict a hospital stay for PML, we conducted a preliminary multicenter validation study in three French public hospitals (Toulouse, Montpellier, and Rennes University Hospitals). Any patient with at least one hospital stay linked in the PMSI to a PD, RD and/or AD code A81.2 from January 1st, 2010 to December 31st, 2017 was included in this preliminary study. We revised the medical charts to classify these patients as having PML or no PML, based on the American Academy of Neurology (AAN) classification⁵, and we calculated the positive predictive value (PPV) of the A81.2 code. We established a patients’ selection algorithm that improved the PPV of the A81.2 code. This algorithm considered that a patient had PML if he met the following criteria : i) Presence of the A81.2 code as PD and/or RD in the PMSI; ii) Presence of a predisposing immunosuppressive condition ICD code (including HIV infection, haematological malignancy, chronic inflammatory disease, solid neoplasm, solid organ transplantation (SOT), and primary immune deficiency (PID)) in the PMSI from 2 years before to 1 year following PML diagnosis (see Appendix II); iii) Presence of a brain MRI within 6 months before PML diagnosis, and iv) Absence of the A81.2 code in the PMSI before January 1st, 2010.

Data collection and definitions

When extracting data from the national database SNDS, every patient with at least one hospital stay linked to a PD, RD and/or AD code A81.2 from January 1st, 2008 to December 31st, 2017 was included. We excluded the patients who did not meet the selection algorithm criteria, and this defined the study population.

Date of PML diagnosis was defined as date of entry of the first hospital stay linked to an A81.2 code as PD or RD in the PMSI. All the following data were screened within 12 months prior to PML diagnosis, except immunosuppressive drug exposure (24 months). Comorbidities

other than immunosuppressive conditions were screened according to Bannay *et al*³⁹ (including diabetes, vascular disease, renal or liver disease, chronic pulmonary disease, dementia, hemiplegia, ulcer disease, but excluding cancer, metastatic disease, connective tissue disease, and HIV/AIDS, see Appendix III). Exposure to an immunosuppressive drug was defined as at least one reimbursement in the SNIIRAM database (for outpatient prescriptions only) or in the in-hospital database (for costly immunosuppressive drugs dispensed in-hospital only). The occurrence of an immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) was defined as the presence of a D893 or D898 code in the PMSI.

Statistical analyses

Descriptive statistics were calculated for patient characteristics for the whole cohort, and for each group of underlying conditions. Quantitative variables were presented as mean and standard deviation or as median and interquartile range (IQR) depending on variable distribution. Categorical variables were presented as counts and percentages. The overall incidence rate per 100,000 person-years during the study period was calculated as mean of the incidence rates of each calendar year (2010-2017), defined as the number of new PML diagnoses divided by the French general population of each year. The one-year all-cause mortality rate was defined as the number of deaths occurring within 12 months following PML diagnosis, divided by the total PML population during the study period. 95% confidence intervals (CI) were calculated for each variable. Delay in days between PML diagnosis and date of death was calculated.

Survival patterns (for survival duration following diagnosis) were displayed using Kaplan-Meier plots of cumulative survival probabilities. Overall survival function was displayed for the whole cohort. For the following analyses, we focused on patients with a single predisposing disease to avoid interaction between groups, and we excluded groups of less than 30 patients, namely patients with SOT, patients with PID, and patients under 18 years of age. In this subpopulation, survival patterns were displayed for the four main predisposing diseases. Differences between survival functions were analysed using the log-rank test. To investigate the factors associated with death, a bivariate Cox proportional hazards model was performed to identify associations with a significance threshold of $p < 0.20$. A co-linearity diagnosis was performed for the variables to be included in the model. Interactions with time were also tested. Qualitative variables were compared using the Chi-square test, and quantitative variables using

Mann-Whitney U test. A stepwise multivariate Cox proportional hazards regression model was performed, including significant co-variables in the bivariate analysis. Significant variables (threshold of $p < 0.05$) were retained in the final model.

All statistical analyses were performed with the software SAS (version 9.4).

Ethical approvals

Our study obtained ethical authorizations from the “Institut National des Données de Santé” (approval number TPS 1125184, December 2019) and the “Commission Nationale de l’Informatique et des Libertés” (authorization number DR-2020-285, August 2020).

Results

Preliminary validation study of PML diagnosis code

Our preliminary multicenter study comprised 115 patients from 2010 to 2017, of whom 50 were PML after review of medical charts, hence a gross PPV of the A81.2 diagnosis code of 43.5% (95% CI [34.4-52.5]). We determined a selection algorithm that improved the PPV to 90.0% (95% CI [81.7-98.3]) and excluded five genuine PML patients as false negatives.

Nationwide cohort study population

A total of 2175 patients had an A81.2 diagnosis code for PD, RD and/or AD in the PMSI from January 1st, 2008 to December 31st, 2017. After application of our selection algorithm, 584 patients (26.9% of the source population) were considered as having incident PML from 2010 to 2017 and represented our study population (**Figure 1**). The median age at the time of first PML diagnosis was 52 years (IQR [44-64]) and 58.0% were male (**Table 1**). Two patients from our cohort were children: one 4-year-old child with severe combined immunodeficiency (SCID), and one 10-year-old child with central nervous system Epstein-Barr virus-positive lymphoma. They had both received allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT).

Incidence rate and underlying immunosuppressive conditions

The overall incidence rate over the study period was 0.11 per 100 000 person-years (95% CI [0.10-0.12]). The incidence rate remained stable during the whole study period (**Figure 2**). Predisposing immunosuppressive pathologies were represented by HIV infection for 43.7% of patients, haematological malignancies for 21.9%, chronic inflammatory diseases for 20.2%, SOT for 4.3%, solid neoplasm for 4.1%, and PID for 1.5% (**Figure 3**). Twenty-five patients (4.3%) combined two or three predisposing pathologies (see Appendix IV). There was no significant evolution in the respective weight of predisposing diseases during the study period (**Figure 2**). Haematological malignancies comprised lymphoma (43.4%), chronic lymphocytic leukemia (CLL) (32.2%), other leukemia (12.6%), myeloma (8.4%), myelodysplastic syndromes (2.1%) and polycythemia vera (1.4%). All patients with myelodysplastic syndrome, three with lymphoma and four with acute leukemia had received allogeneic HSCT. Chronic inflammatory diseases were mostly represented by MS (76.7%), followed by sarcoidosis (9.2%), SLE (3.3%), RA and psoriasis (2.5% each). The remaining seven patients had myositis, granulomatosis with polyangiitis, inflammatory bowel disease, myasthenia gravis and Sjögren's syndrome. In total, inflammatory diseases other than MS represented 4.8% of all PML incident cases in our study. The 35 patients with solid neoplasm comprised eight digestive cancers, seven intra-thoracic cancers, four brain cancers, four Kaposi's sarcomas in PLHIV, two breast cancers, two prostate cancers, two kidney cancers, and six other miscellaneous malignant tumors. Among patients with SOT, 19 had renal transplantation, six had liver transplantation, three had heart transplantation. Nine patients had PID, including four SCIDs, three common variable immunodeficiencies (CVID), one hypogammaglobulinemia and one X-linked lymphoproliferative lymphoma.

Besides, 78.9% of patients had no associated comorbidity other than the immunosuppressive conditions. This was homogeneous in all categories of predisposing conditions, except in solid organ transplant recipients who had one or more comorbidity for 85.7% of them.

Immunosuppressive drug exposure

48.8% of patients in our cohort had received glucocorticoids, and this exposure was found in all conditions but was lower for PLHIV (**Table 1**). The two most represented monoclonal antibodies were rituximab (13.9%) and natalizumab (13.7%). 11.6% of patients,

mostly solid organ transplant recipients, patients with haematological malignancy or chronic inflammatory disease, had received another immunosuppressive drug (see Appendix V for detailed immunosuppressive drug exposure).

A majority of patients with MS had been administered natalizumab within 24 months prior to PML diagnosis ($n = 79$, 85.9%) (among them one PLHIV), while 44 had received corticosteroids, nine fingolimod, two mycophenolate mofetil, one dimethyl fumarate and one azathioprine. Among solid organ transplant recipients, 22 had received mycophenolate mofetil, 20 corticosteroids, 13 tacrolimus, eight ciclosporin, three rituximab and one sirolimus.

Mortality

All-cause mortality rate at one year following PML diagnosis was 38.2% (95% CI [34.2-42.2]) for the whole cohort (**Table 1**). The median time from diagnosis to death was 63 days (IQR [42-102]). Kaplan-Meier survival curve is presented in **Figure 4A**. For patients with HIV and concomitant haematological malignancy or solid neoplasm ($n = 16$), all-cause mortality rate at one year was 56.3%, 95% CI [31.9-80.6]. Mortality rate was not significantly different between the 2010-2013 and the 2014-2017 periods ($p = 0.92$).

Kaplan-Meier curves for the four main subgroups of predisposing diseases are presented in **Figure 4B**. After adjustment for age, sex, underlying disease and IRIS in Cox regression model, factors independently associated with death were i) older age, with an adjusted HR of 0.33, 95% CI [0.20-0.53] for patients aged 20 to 40, an adjusted HR of 0.44, 95% CI [0.32-0.59] for patients aged 40 to 60, compared with patients aged over 60 ($p = 0.02$), ii) male gender, with an adjusted HR of 0.73, 95% CI [0.54-0.99] for females compared with males ($p = 0.04$), and iii) predisposing immunosuppressive disease, with an adjusted HR of 4.34, 95% CI [2.25-8.37] for solid neoplasms, an adjusted HR of 3.13, 95% CI [1.85-5.30] for haematological malignancies and an adjusted HR of 1.83, 95% CI [1.12-3.00] for HIV infection, compared with chronic inflammatory diseases ($p < 0.0001$) (**Tables 2 & 3**).

Immune reconstitution inflammatory syndrome

The incidence of IRIS within 12 months following PML diagnosis was 7.0%, 95% CI [4.9-9.1]. 58.5% of patients with IRIS were men and median age was 46 years old (IQR [43-53]). Median time between PML diagnosis and IRIS onset was 26 days (IQR [0-43]). The two

main conditions associated with IRIS were HIV and chronic inflammatory diseases (**Table 1**). Two of the nine patients with PID presented IRIS within 12 months following PML diagnosis. Mortality rate at one year following PML diagnosis was 14.6%, 95% CI [3.8-25.4] among patients with IRIS and was significantly lower than that in patients without IRIS ($p = 0.001$). Occurrence of IRIS tended to be associated with increased survival in multivariate analysis but was not statistically significant (adjusted HR 2.39 [0.98-5.84] for patients without IRIS, $p = 0.05$).

Discussion

In this nationwide population-based study, the overall incidence of PML from 2010 to 2017 was 0.11 per 100,000 person-years, 95% CI [0.10-0.12]. HIV infection remained the main predisposing disease, followed by haematological malignancies and chronic inflammatory diseases. The overall one-year mortality rate was 38.2%, 95% CI [34.2-42.2], with an increased risk of mortality in patients with solid neoplasm, haematological malignancies and HIV infection, compared with chronic inflammatory diseases, after adjustment for age, sex and IRIS.

The overall incidence of PML in France during the study period was that expected of an orphan disease. Incidence was also consistent with previous data from two recent studies^{27,28}, supporting the validity of our algorithm for PML patients' selection. One of these studies demonstrated a four-fold increase in PML incidence from the 1988-2010 period to the 2011-2013 period²⁷. This can be explained by the ever-growing knowledge on PML and the improving performances of diagnosis tools such as JCV PCR in the CSF⁴⁰, but also by the advent of modern immunotherapies for cancer, organ transplantation and chronic inflammatory diseases, most notably natalizumab for MS. However, in our study, the incidence rate remained stable. Nevertheless, the small number of PML incident cases made it little probable to demonstrate any significant evolution in a relatively short study period.

For the same reasons, we were not able to highlight, if existent, any significant evolution in the relative proportions of predisposing diseases over time. Conversely to what was found in Northern Europe, HIV infection remained in France the primary underlying condition, present in 47.3% of PML patients (including those who cumulated with another predisposing disease). Previous cohorts reveal a decline in the relative share of HIV in PML incident cases, from ~80% until the 2000s⁴¹ to a less predominant proportion of ~50%⁷, which is consistent with our findings. Haematological malignancies are the historical causes of PML and still were the second most represented condition in our study. These were dominated by lymphomas, chronic lymphocytic leukemia and acute leukemias, comparable to what was described in a recent single-center cohort⁴². Haematological diseases are intrinsically immunosuppressive and can foster PML development in the absence of immunosuppressive therapy⁴², but in most cases, PML develops as a result of cytotoxic chemotherapy, total body irradiation, immunomodulating therapy such as the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab, or HSCT, and only the two latter could be described in our cohort.

The important share of chronic inflammatory diseases reported in our study confirms the trend highlighted in recent literature. MS represented by far the main entity. The first alert of PML cases in natalizumab-treated patients in 2005 marked the beginning of the iatrogenic PML era, which has since become an increasingly prevalent clinical entity. A recent review reported that 58.6% of iatrogenic PML occurred in the context of an underlying chronic inflammatory disease, surpassing haematological malignancies and SOT⁴³. Consistent with our findings, prior studies report an exposure to corticosteroids in 39-67.7% of them^{26,28}. Overall risk of PML in natalizumab-treated patients with MS is estimated at 1 in 1,000⁴⁴, while the relative risk of PML in patients receiving rituximab for RA has been estimated at 1 in 30,000⁴⁵. The number of reported cases of natalizumab-associated PML is now decreasing thanks to the publication of guidelines for close monitoring of natalizumab-treated MS patients⁴⁶. Our study also points out the occurrence of PML in non-natalizumab-treated MS patients receiving fingolimod, mycophenolate mofetil, dimethyl fumarate, and azathioprine.

Non-MS chronic inflammatory diseases, led by sarcoidosis, SLE, RA and psoriasis, represented 4.8% of all PML incident cases. The occurrence of PML in this context can be due to immunosuppressive therapies but also to innate immunosuppressive factors of the disease itself. Few reports have highlighted sarcoidosis as a potential cause of PML before this study⁴⁷. SLE and RA have been reported as <1% of all PML cases in a US cohort⁴¹. Since then, two more recent cohorts have highlighted the increasing prevalence of chronic inflammatory disorders among patients developing PML over time^{7,27}.

Consistent with our findings, rarer predisposing pathologies, namely solid neoplasm, SOT and PID accounted for 10 to 18% of incident PML cases according to two recent cohorts^{7,27}. To our knowledge, solid neoplasms have never been individually described in previous PML cohorts, except by Anand *et al* who found 7% of patients with carcinoma in their cohort⁷, and few case reports described association between PML and solid cancers. We can assume that cytotoxic chemotherapy and/or targeted immunotherapy presumably triggered immunosuppression underlying PML development in these patients. Regarding PID, few case reports and a recent case series of eleven patients have reported an association with PML^{48,49}. Of note, several patients with PID had received prior immunosuppressive therapies, which is explained by the fact that these patients can develop inflammatory manifestations or malignancy, but primary immunodeficiency by itself can account for PML development. Thus, our large-size cohort highlighted solid neoplasms and PID as rare yet significant predisposing

diseases for PML. SOT, mainly kidney transplantation, was another rare cause of PML as previously described^{3,50}.

The one-year all-cause mortality rate was 38.2% in our study. Survival data vary greatly across recent cohorts, from a 2-year mortality rate of 74% to a 1-year mortality rate of 21%^{7,27-30}. The limited sizes, the heterogeneous PML populations and the limited geographical scopes of these studies can partly account for these discrepancies. In addition, mortality should be interpreted taking into consideration the immunosuppressive predisposing disease, that emerged as an independent factor influencing mortality in our multivariate analysis. Patients with chronic inflammatory disorders had the lowest mortality rate. This mainly reflected prognosis of natalizumab-associated PML, which is known to be better than that of other conditions^{4,6} thanks to clear monitoring guidelines, as well as underlying antiviral immunocompetence once immune cell trafficking is restored upon treatment discontinuation. With the widespread use of cART, one-year mortality rate in HIV-related PML patients has improved to 25-37%^{31,51,52}, that is consistent with the 33% mortality rate in our study. Patients with SOT also had a comparable mortality rate to that described in literature⁵⁰. Prognosis was worse for patients with haematological malignancies but was not as poor as the 90% mortality within 2 months described in previous studies^{53,54}. PID were also associated with a somewhat better survival than what was described in previous case series^{48,49}. This finding suggests that previous PML reports may be subject to publication bias that can influence survival estimations, one possible explanation being the use of stringent diagnostic criteria for patients' inclusion (including CSF and sometimes histological criteria) that may have selected more severe cases. Lastly, an original finding that has never been reported thus far is that patients with solid neoplasms were afflicted with the worst mortality rate in this study.

Other factors significantly associated with greater mortality in multivariate analysis were older age and male gender. Two studies have already reported an association between older age and mortality in HIV-associated PML⁵² and in natalizumab-associated PML⁵⁵. There is growing evidence that sex influences immune responses to viral infections in humans⁵⁶, but sex differences in response to JCV infection have never been reported in previous literature. Infection by Epstein Barr virus, hepatitis B virus, West Nile virus, and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 have been shown to cause more severe diseases in males than females⁵⁷⁻⁶⁰. Regarding adaptive immunity, females have greater levels of CD4⁺ T cell counts and higher CD4⁺/CD8⁺ ratios, while men have greater levels of CD8⁺ T cell counts^{61,62}. Sex steroids, by binding to cytoplasmic receptors and interacting with nuclear hormone response

elements, affect the expression of genes involved in antiviral immunity⁶³. Random X-chromosome inactivation in females leads to allelic diversity for several X-linked immune-related genes, which can be an advantage when facing infection⁶⁴. In addition, some X-linked immune-related genes like TLR7, involved in immune sensing of viral RNA, escape X-chromosome inactivation, resulting in greater expression in females⁶⁵. Our clinical finding suggests that similar mechanisms could be implicated in sex differences in immunity to JCV infection and could account for a higher severity of PML in males.

Our study brings the first description of IRIS incidence among all-cause PML cases, which was of 7% within 12 months following PML diagnosis. However, IRIS diagnosis in the context of PML (PML-IRIS) is difficult to distinguish from natural evolution of PML itself, due to identical clinical manifestations and non-specific brain MRI signs. Like PML, the rarity and complexity of IRIS diagnosis infers a poor reliability of IRIS ICD codes in the PMSI, which was not evaluated here. The incidence of PML-IRIS in patients diagnosed with AIDS was previously reported as 16.7%⁶⁶. In contrast, IRIS occurs in almost all cases of natalizumab-associated PML after discontinuation of this therapy⁶⁷, while we found an incidence of 9.2% in the year following diagnosis in patients with chronic inflammatory diseases. Thus, IRIS incidence may have been underestimated in our study due to underdiagnosis and underreporting. Mortality of PML-IRIS has been described as 5-28%³, but is much lower among patients with natalizumab-associated PML³². In previous literature, some studies associated PML-IRIS with higher survival rates^{11,35}, while some other did not show any significant difference in PML mortality^{10,68}. In our study, mortality was significantly lower in patients who developed IRIS, and there was a tendency towards an independent association in multivariate analysis, though it did not reach statistical significance maybe due to a lack of power.

One of the strengths of our study is the use of a national healthcare database system that covers 98% of the French population and is thus a precious tool to study rare illnesses. The SNDS has already been widely used in large epidemiological studies⁶⁹⁻⁷³. Our population-based study comprises the largest PML cohort to date.

However, our study has several limitations. First, its retrospective design and the intrinsic characteristics of the SNDS database make it subject to reporting bias. The SNDS is an anonymous database and does not comprise clinical, radiological, biological nor histological

results, which prevents the assessment of PML diagnosis accuracy. To deal with this impediment, we conducted a preliminary multicenter assessment of PML A81.2 diagnosis code in the PMSI and constructed a selection algorithm to obtain the best possible PPV with a limited proportion of false negatives. Our final algorithm dramatically improved the PPV to 90.0%. The poor reliability of PML reporting has already been pointed out in previous literature, with PPVs ranging from 35% to 54% in Swedish and US databases^{7,26,27}. This can be explained by the low prevalence of PML and its particularly difficult diagnosis, requiring expertise by infectious diseases specialists and/or neurologists. The publication of a consensus statement for PML diagnosis by the AAN in 2013 may contribute to improve the reliability of PML reporting in registries⁴.

Second, the selection algorithm intrinsically excluded from the study population all PML occurring in patients with no evidence of immunocompromise. The presence of a predisposing immunosuppressive pathology was an essential criterion to discriminate authentic PMLs from alternative neurological diagnoses wrongly coded A81.2, the most frequent being stroke, vascular leukopathy, epilepsy or congenital leukopathy, that are all independent of the patient's immune status. A review recorded 38 cases of PML in minimal or occult immunosuppression conditions from 1966 to 2009⁷⁴, and two recent cohorts reported that PMLs in this context accounted for ~6% of incident PML diagnoses^{27,28}. Besides, the sensitivity of A81.2 code could not be assessed in our preliminary assessment study, due to the absence of PML registries in the 3 centers, thus we cannot rule out that genuine PML diagnoses may have been miscoded and missed. Lastly, the results of our preliminary validation study infer that a small proportion of patients with genuine PML was presumably excluded from our national cohort, while a small proportion of patients who did not have authentic PML were included, due to the limits of the selection algorithm. These points may have biased incidence estimation. However, our findings were consistent with what was most recently described by other authors.

Third, it is important to note that one-year mortality was calculated from the date of diagnosis and not from the onset of symptoms (information unavailable in the SNDS). Indeed, the median symptom-to-diagnosis interval ranged from 40 to 74 days in previous reports^{7,28,75}, which is easily explained by the rarity and complexity of PML diagnosis. In accordance with this statement, the median time from diagnosis to death in our study was lower than the reported median time from onset of symptoms to death, which ranged from 4 months [3-7] to 130 days in previous studies^{27,28}. This underlies a bias in Kaplan-Meier survival curves and a possible

overestimation of mortality rate. Nevertheless, overall and disease-specific mortality rates in our study were either equivalent or lower to those described in previous literature.

Fourth, the SNDS comprises data on all reimbursements for medication dispensed out-of-hospital, whereas the in-hospital dispensing database reports reimbursements of costly therapies only. Data on drug dosing and precise length of exposure are not available. Besides, we could not describe exposure to chemotherapy due to the poor reliability of coding in the PMSI. Thus, description of immunosuppressive drug exposure could not be exhaustive in our study and is underestimated. This explains why exposure to an immunosuppressive drug used in solid organ transplantation was not found in all patients of this group. Last, we could not describe the pharmacological or immunomodulating therapies attempted by clinicians to treat PML.

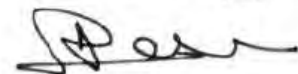
In conclusion, our study shows the feasibility of an epidemiological study using the national healthcare database system SNDS. It dramatically highlights the need for a preliminary assessment of the ICD coding of the disease of interest, with a particular stress on rare and difficult to diagnose pathologies. Our large national cohort contributes to a better knowledge of PML incidence, predisposing immunosuppressive conditions and mortality. It participates to enhance clinicians' awareness and earliness of diagnosis, which are critical points to improve management of this rare but severe disease. Finally, these epidemiological data, and especially mortality rates, are a prerequisite for future research and urgently needed clinical trials.

in le 18/m/2021

Le Président du jury

Professeur Pierre DELOBEL
RPPS : 10004286942
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Toulouse - hôpital Purpan
Place Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 61 77 75 08 - Fax 05 61 77 21 38

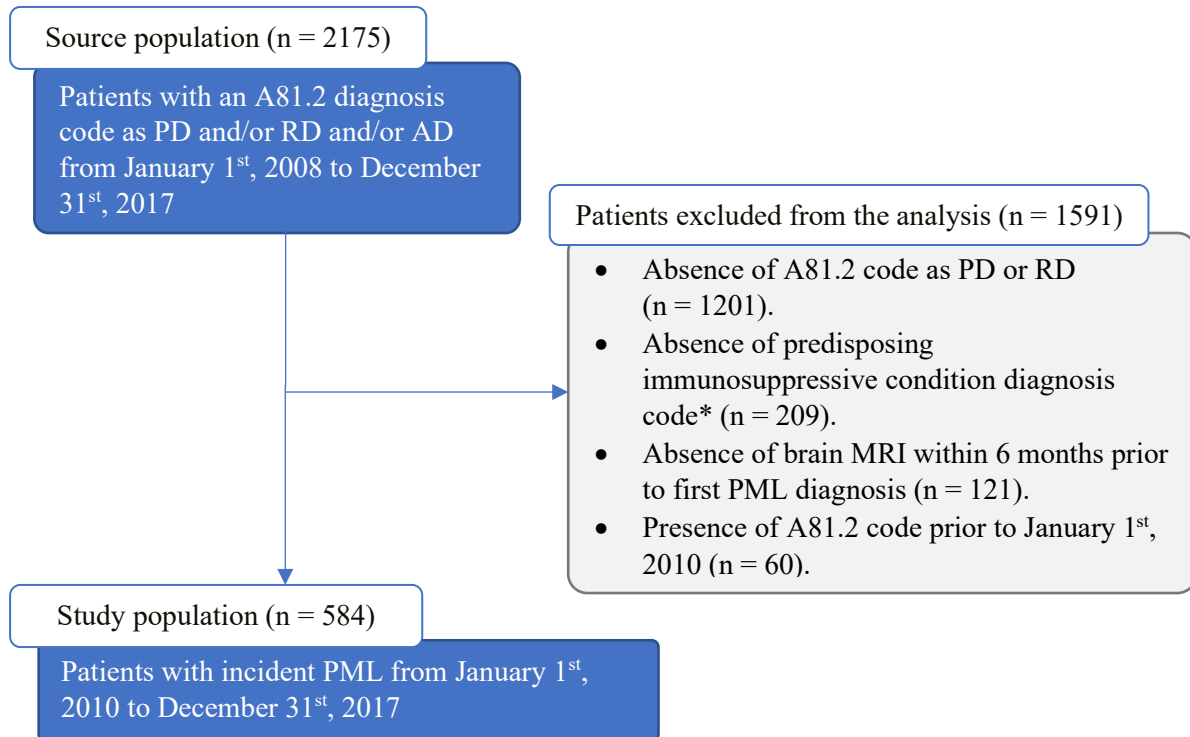
*Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan*



Didier CARRIE

Figures and Tables

Figure 1. Flow chart.



* Predisposing immunosuppressive conditions included HIV infection, haematological malignancy, chronic inflammatory disease, solid neoplasm, SOT, and PID. Exhaustive diagnoses codes are listed in Appendix II.

PD : principal diagnosis; *RD* : related diagnosis; *AD* : associated diagnosis; *MRI* : magnetic resonance imaging; *PML* : progressive multifocal leukoencephalopathy.

Figure 2. Evolution of PML incident cases and underlying immunosuppressive conditions during the study period.

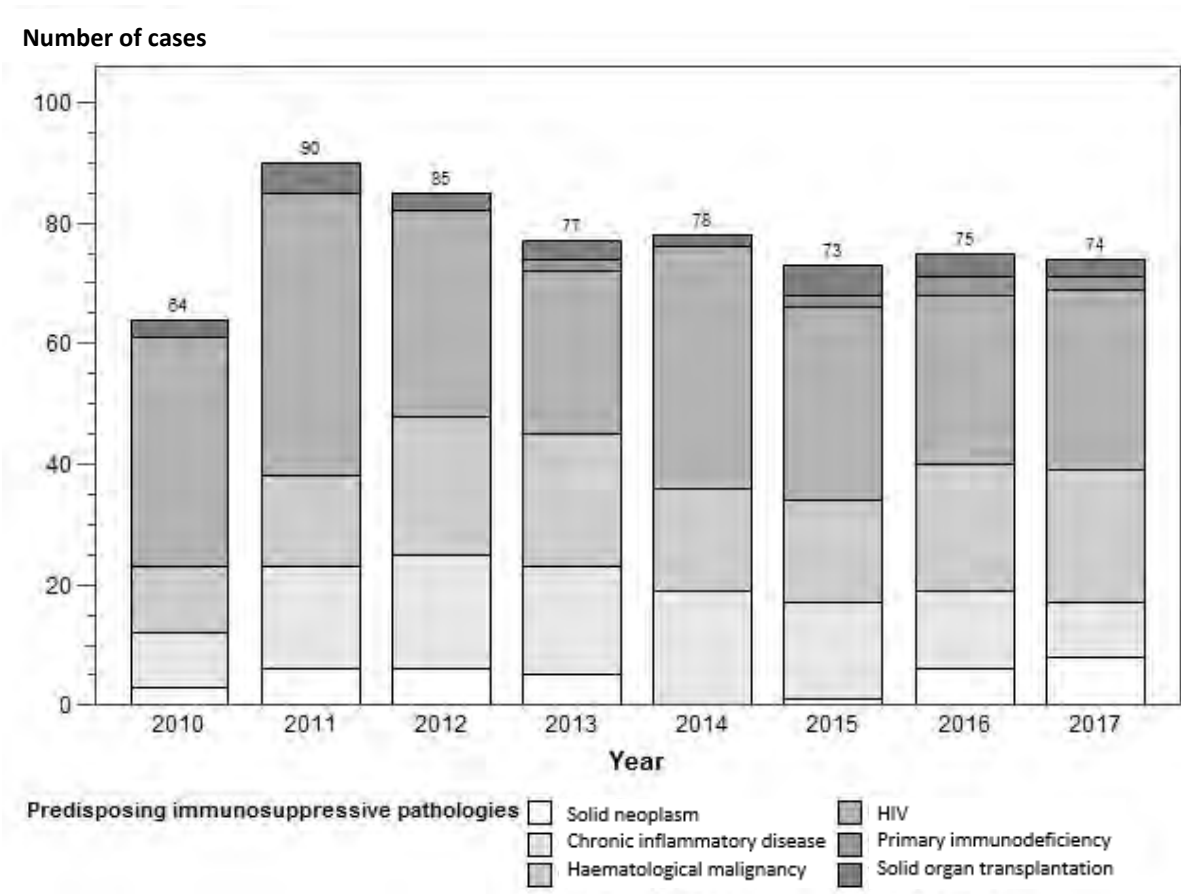
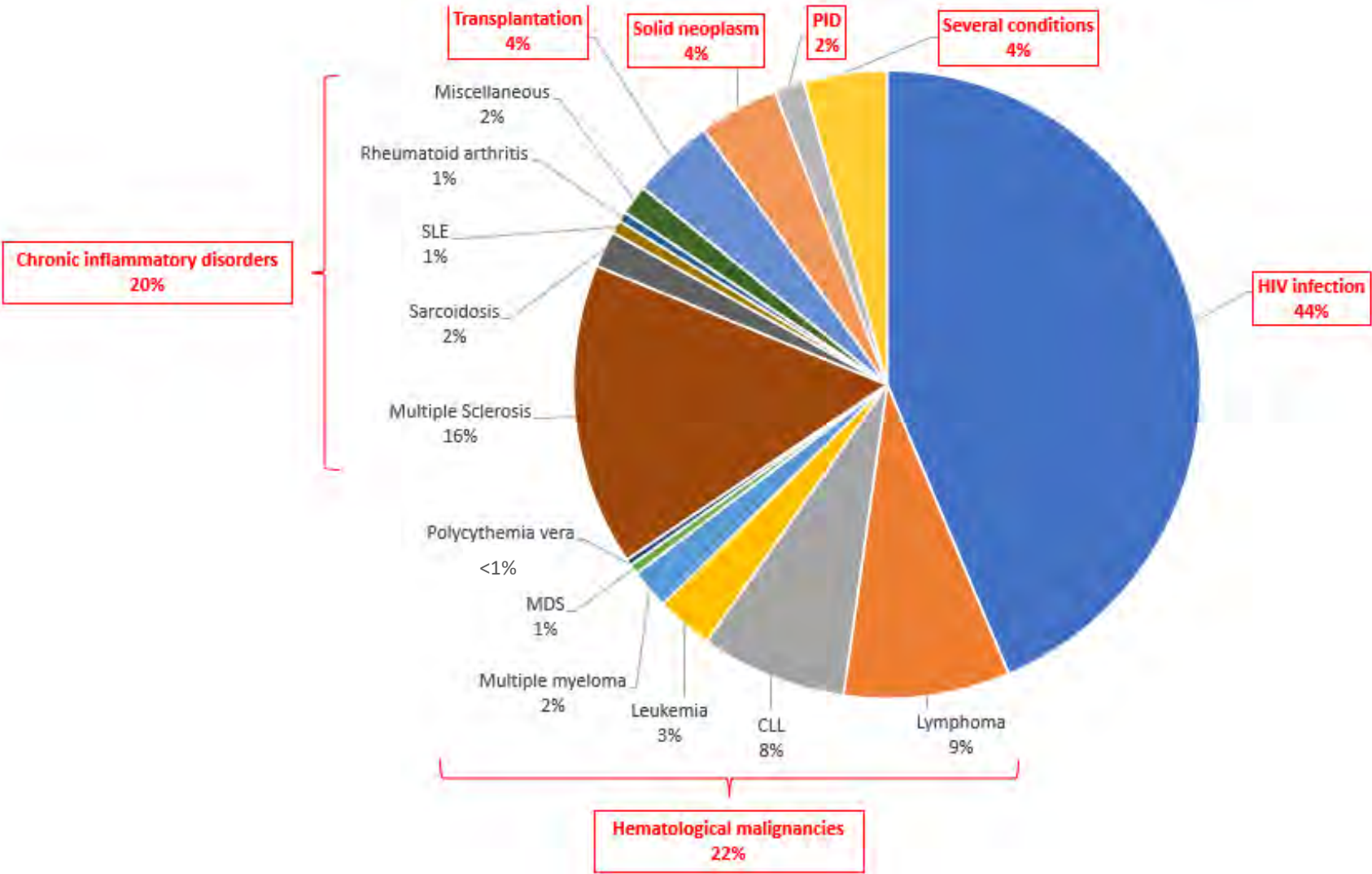
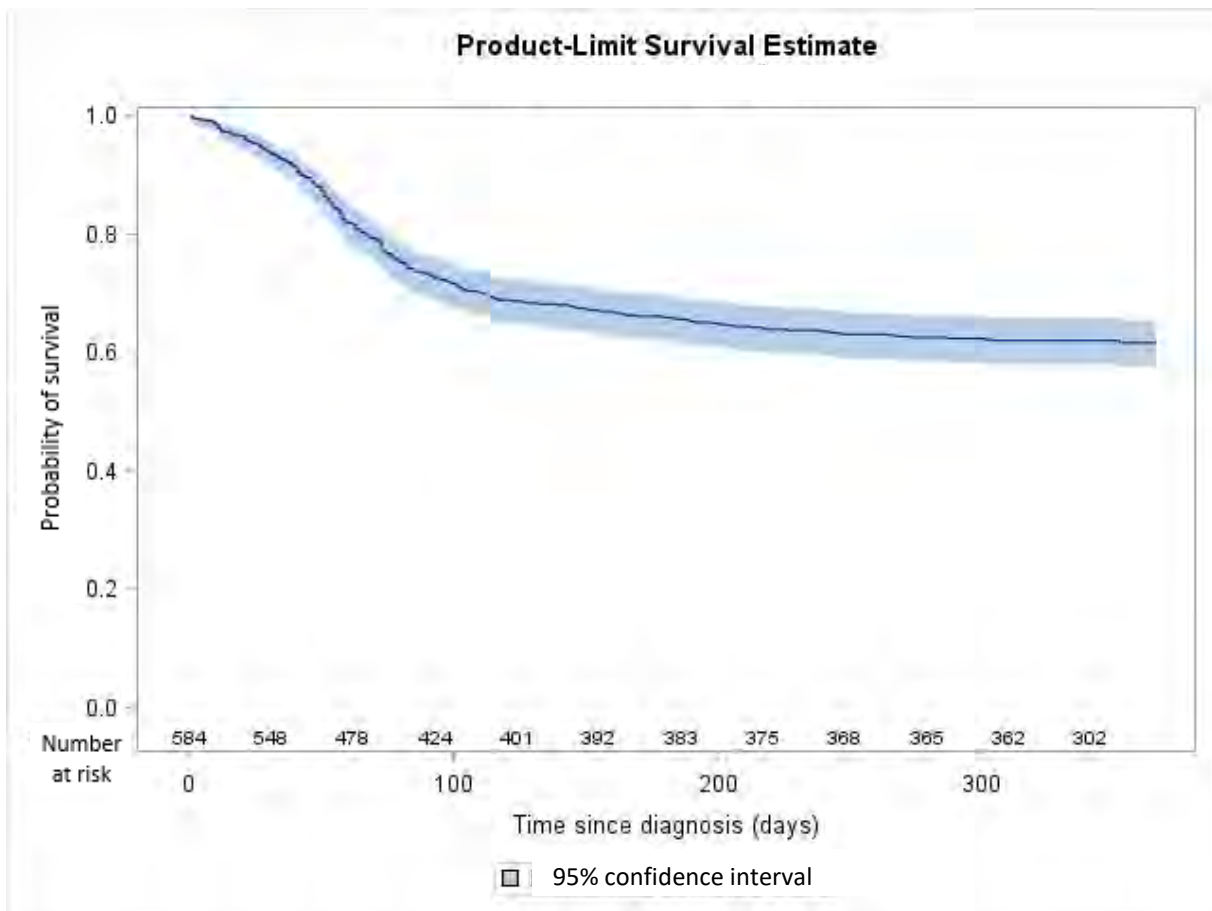


Figure 3. Distribution of immunosuppressive pathologies predisposing to PML.



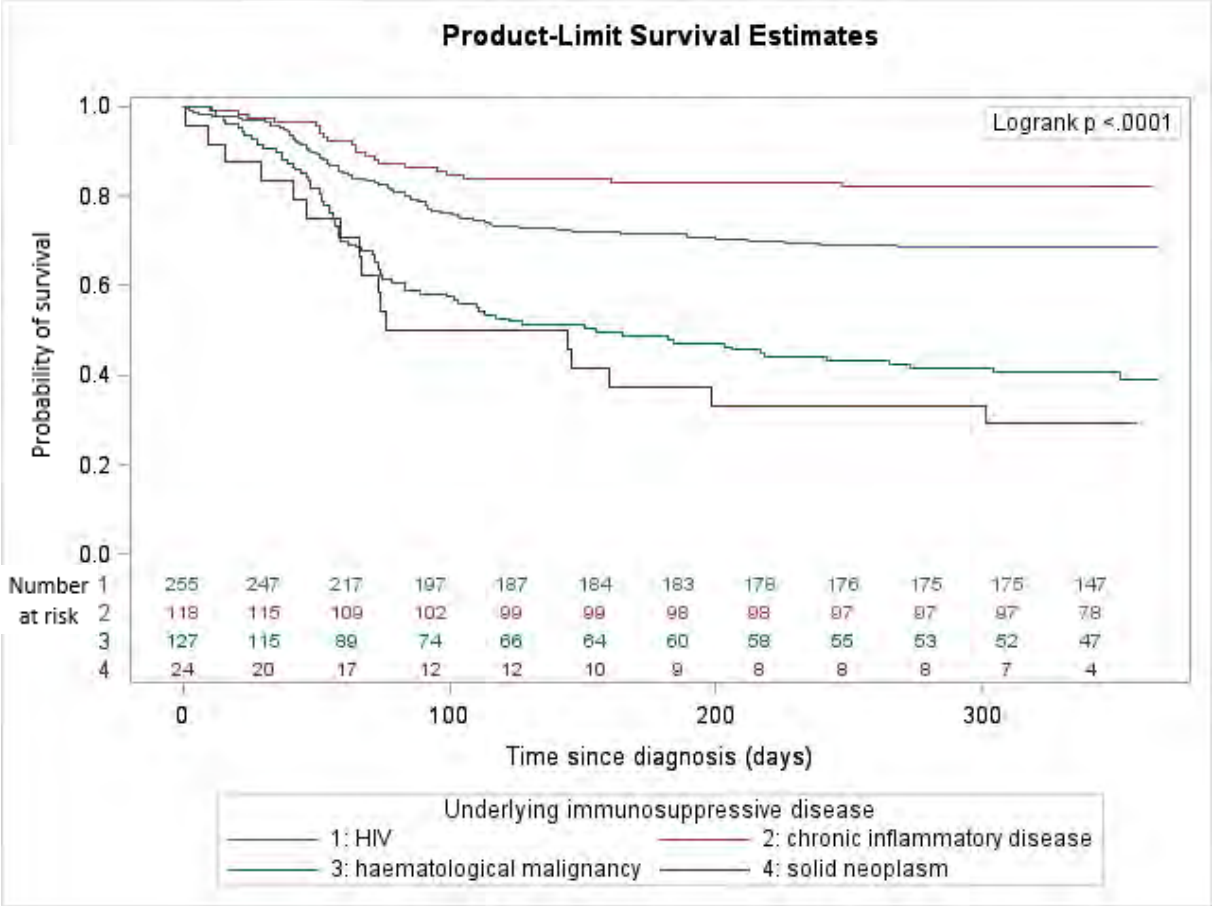
CLL : Chronic lymphocytic leukemia; HIV : Human immunodeficiency virus; MDS : Myelodysplastic syndrome; PID : Primary immunodeficiency; SLE : Systemic lupus erythematosus.

Figure 4A. Kaplan-Meier survival curve at one year following PML diagnosis (n = 584).



Summary of the Number of Censored and Uncensored Values			
Total	Failed	Censored	Percent Censored
584	223	361	61.82

Figure 4B. Kaplan-Meier survival curves at one year following PML diagnosis in sub-groups of adult patients with chronic inflammatory disease, HIV, haematological malignancy and solid neoplasm (n = 524).



Summary of the Number of Censored and Uncensored Values					
Stratum	Underlying immunosuppressive disease	Total	Failed	Censored	Percent Censored
1	HIV	255	80	175	68.63
2	Chronic inflammatory disease	118	21	97	82.20
3	Haematological malignancy	127	76	51	40.16
4	Solid neoplasm	24	17	7	29.17
Total		524*	194	330	62.98

* The following patients were excluded from the analysis: patients with solid organ transplantation, patients with primary immune deficiency, patients with two or more concomitant predisposing diseases, patients under 18 years of age.

Table 1. Characteristics of incident PML patients according to underlying immunosuppressive condition.

Underlying immunosuppressive disease ^a	All (n = 584)	HIV (n = 276)	Haematological malignancy (n = 143)	Chronic inflammatory disease (n = 120)	Solid neoplasm (n = 35)	Solid organ transplantation (n = 28)	Primary immune deficiency (n = 9)
Age at diagnosis (years), median [IQR]	52 [44-64]	48 [42-53]	66 [58-75]	46 [41-54]	61 [52-71]	64 [57-70]	53 [31-63]
Gender, number (%)							
Male	339 (58.0)	186 (67.4)	77 (53.8)	47 (39.2)	23 (65.7)	17 (60.7)	5 (55.6)
Female	245 (42.0)	90 (32.6)	66 (46.2)	73 (60.8)	12 (34.3)	11 (39.3)	4 (44.4)
Associated comorbidities, number (%)^b							
0	461 (78.9)	221 (80.1)	117 (81.8)	106 (88.3)	30 (85.7)	4 (14.3)	6 (66.7)
[1-2]	118 (20.2)	53 (19.2)	26 (18.2)	14 (11.7)	5 (14.3)	22 (78.6)	2 (22.2)
≥ 3	5 (0.9)	2 (0.7)	0	0	0	2 (7.1)	1 (11.1)
Immunosuppressive drug exposure, number (%)							
Corticosteroids	285 (48.8)	86 (31.2)	100 (70.0)	67 (55.8)	20 (57.1)	20 (71.4)	7 (77.8)
Rituximab	81 (13.9)	3 (1.1)	73 (51.0)	4 (3.3)	1 (2.9)	3 (10.7)	2 (22.2)
Natalizumab	80 (13.7)	1 (0.4)	0	80 (66.7)	0	0	0
Other MS treatment ^c	14 (2.4)	0	5 (3.5)	9 (7.5)	0	0	0
Other ^d	68 (11.6)	2 (0.7)	30 (21.0)	14 (11.7)	0	23 (82.1)	1 (11.1)
IRIS occurrence, number (%)	41 (7.0)	26 (9.4)	3 (2.1)	11 (9.2)	1 (2.8)	1 (3.6)	2 (22.2)
One-year all-cause mortality, number (%)	223 (38.2)	91 (33.0)	87 (60.8)	21 (17.5)	24 (68.6)	12 (42.9)	4 (44.4)
Days from diagnosis to death, median [IQR]	63 [42-102]	72 [42-102]	59 [41-111]	65 [51-83]	48 [42-53]	50 [29-65]	129 [46-212]

^a Twenty-five patients had two or three immunosuppressive diseases (see Appendix IV)

^b See appendix III

^c Alemtuzumab, dimethyl fumarate, fingolimod, ofatumumab.

^d Adalimumab, azathioprine, ciclosporin, cyclophosphamide, infliximab, leflunomide, methotrexate, mycophenolate mofetil, sirolimus, tacrolimus, temserolimus.

Abbreviations: HIV: Human immunodeficiency virus; IQR: Interquartile range; IRIS: Immune reconstitution inflammatory syndrome; PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy.

Table 2. Characteristics of PML patients according to one-year mortality or survival (n = 524).

One-year mortality	All* (n = 524)	Death at one year (n = 194)	Survival at one year (n = 330)	p-value
Age (years), median [IQR]	51 [44-62]	56 [46-69]	49 [42-57]	<.0001
Age (years), number (%)				<.0001
> 60	146 (27.9)	83 (42.8)	63 (19.1)	
]40-60]	292 (55.7)	90 (46.4)	202 (61.2)	
]20-40]	86 (16.4)	21 (10.8)	65 (19.7)	
Gender, number (%)				0.040
Male	302 (57.6)	123 (63.4)	179 (54.2)	
Female	222 (42.4)	71 (36.6)	151 (45.8)	
Underlying immunosuppressive disease, number (%)				<.0001
HIV	255 (48.7)	80 (41.2)	175 (53.0)	
Haematological malignancy	127 (24.2)	76 (39.2)	51 (15.4)	
Chronic inflammatory disease	118 (22.5)	21 (10.8)	97 (29.4)	
Solid neoplasm	24 (4.6)	17 (8.8)	7 (2.1)	
Associated comorbidities, number (%)**				0.14
0	430 (82.1)	156 (80.4)	274 (80.4)	
1	59 (11.3)	28 (14.4)	31 (9.4)	
≥ 2	35 (6.7)	10 (5.2)	25 (7.6)	
IRIS	35 (6.7)	5 (2.6)	30 (9.1)	0.004

* The following patients were excluded from the analysis: patients with solid organ transplantation, patients with primary immune deficiency, patients with two or more concomitant predisposing diseases, patients under 18 years of age.

** See Appendix III

Abbreviations: IQR : interquartile range; IRIS : Immune reconstitution inflammatory syndrome.

Table 3. Cox proportional hazards model for factors associated with one-year mortality, univariate and multivariate analysis (n = 524).

	Crude HR* [95% CI]	p-value	Adjusted HR** [95% CI]	p-value
Age (years), number (%)		<.0001		0.022
> 60	1		1	
]40-60]	0.44 [0.32-0.59]		0.65 [0.44-0.93]	
]20-40]	0.33 [0.20-0.53]		0.51[0.30-0.87]	
Gender, number (%)		0.04		0.04
Male	1		1	
Female	0.74 [0.55-0.98]		0.73 [0.54-0.99]	
Underlying immunosuppressive disease, number (%)		<.0001		<.0001
Chronic inflammatory disease	1		1	
HIV	1.91 [1.18-3.09]		1.83 [1.12-3.00]	
Haematological malignancy	4.45 [2.74-7.22]		3.13 [1.85-5.30]	
Solid neoplasm	5.81 [3.06-11.0]		4.34 [2.25-8.37]	
Associated comorbidities, number (%)***		0.14		-
0	1		-	
1	1.41 [0.94-2.11]		-	
≥ 2	0.74 [0.39-1.41]		-	
Presence of IRIS		0.01		0.05
Yes	1		1	
No	3.1 [1.27-7.5]		2.39 [0.98-5.84]	

* The following patients were excluded from the analysis: patients with solid organ transplantation, patients with primary immune deficiency, patients with two or more concomitant predisposing diseases, patients under 18 years of age.

** Hazard ratios were adjusted for age, gender, underlying immunosuppressive condition and IRIS.

*** See Appendix III

Abbreviations: CI : Confidence interval; HR: Hazard ratio; IRIS : Immune reconstitution inflammatory syndrome.

Conclusion et perspectives

Notre étude de cohorte se distingue par le grand effectif de patients inclus à l'échelle nationale, permettant une description épidémiologique globale des patients atteints de LEMP entre 2010 et 2017 en France, quel que soit le terrain prédisposant. Une des forces de notre étude est la réalisation d'une étude préliminaire multicentrique de validation du codage de la LEMP dans le PMSI, condition indispensable à l'interprétabilité de nos données. Nos résultats d'incidence, de répartition des terrains prédisposants, d'exposition médicamenteuse et de mortalité corroborent et complètent les données disponibles dans les cohortes les plus récentes concernant cette pathologie rare. Notre étude apporte de nouvelles données originales à la littérature existante : la proportion non négligeable de patients atteints de cancer solide parmi le pool des LEMP incidentes et un pronostic particulièrement sombre pour ce sous-groupe de patients ; le sexe féminin comme un facteur protecteur indépendant ; le premier résultat d'incidence de l'IRIS chez les patients atteints de LEMP tous terrains confondus, ainsi qu'une tendance non significative de l'IRIS comme un facteur protecteur dans la LEMP.

Notre étude confirme la faisabilité d'une étude épidémiologique à grande échelle à partir de la base de données nationale du SNDS. Cette base s'avère particulièrement précieuse pour l'étude de pathologies rares comme la LEMP, pour lesquelles néanmoins, les imperfections de codage dans le PMSI sont exacerbées. Notre étude met l'accent sur la nécessité de réaliser une étude préliminaire d'évaluation de la valeur prédictive positive (VPP) du codage de la pathologie d'intérêt dans le PMSI. Elle met en lumière le bénéfice à mettre en place un algorithme de sélection des patients extraits du SNDS, permettant d'améliorer de façon drastique cette VPP. Il est à noter que notre étude de validation multicentrique n'a porté que sur des centres hospitalo-universitaires (CHU). Nous n'avons donc pas d'information sur la qualité du codage dans le PMSI des centres hospitaliers non CHU ni des organismes privés. De plus, nous avons noté une tendance à une amélioration de la fiabilité du codage au niveau du CHU de Toulouse à partir de l'année 2015, correspondant à l'année de professionnalisation du codage PMSI : le codage est désormais réalisé par des techniciens et techniciennes informatiques spécialement formé(e)s et non plus par les équipes médicales. De plus en plus d'établissements français mettent en place cette mesure (bien que nous n'en connaissions pas la liste précise), et l'on peut donc supposer qu'une amélioration de la fiabilité du codage sera notable dans les années à venir. Ceci devrait également encourager l'utilisation du SNDS pour les études épidémiologiques futures en France.

Comme cité en introduction, les nouvelles approches thérapeutiques dans la prise en charge de la LEMP sont activement à l'étude. Ces stratégies ne peuvent uniformément s'appliquer à tous les patients atteints de LEMP et doivent être individualisées selon le type de pathologie ayant prédisposé à la survenue de la maladie. Cependant, la rareté de la pathologie rend difficile le développement d'essais thérapeutiques comparatifs à grande échelle. De telles études sont pourtant urgemment nécessaires pour cette pathologie au pronostic encore sombre, et dont le risque concerne de plus en plus de patients en raison de l'utilisation croissante des immunothérapies. Nos données concernant l'incidence et la mortalité constituent un prérequis indispensable pour la mise en place et l'interprétation de ces essais thérapeutiques. En particulier, une meilleure connaissance de la mortalité spécifique par terrain prédisposant est nécessaire à l'interprétation de l'efficacité d'un traitement dans un sous-groupe de patients donné, et permet de tendre vers une approche personnalisée dans le choix de la meilleure thérapie.

Annexes

Annexe I : Classification du degré de certitude du diagnostic de LEMP selon le consensus de l’American Academy of Neurology (AAN), définissant la LEMP comme certaine, probable ou possible. Traduit de l’anglais, d’après Berger JR. *et al*⁵.

Tableau 1. Etablissement du diagnostic de LEMP avec les données cliniques, radiologiques et biologiques.

Certitude du diagnostic de LEMP	Manifestations cliniques compatibles	Résultats d’imagerie compatibles	PCR JCV dans le LCS
Certaine	+	+	+
Probable	+	-	+
	-	+	+
Possible	+	+	-/NF
	-	-	+
Non LEMP	-	-	-
	+	-	-
	-	+	-

Abréviations : NF non fait ou résultat équivoque ; LEMP Leucoencéphalopathie multifocale progressive ; PCR Polymerase chain reaction ; JCV John Cunningham virus ; LCS Liquide cébrospinal. + positif ; - négatif.

Tableau 2. Etablissement du diagnostic de LEMP avec les données histopathologiques.

Certitude du diagnostic de LEMP	Triade histopathologique classique ^a	Immunohistochimie ou microscopie électronique	PCR JCV dans le tissu
Certaine	+	+	+
	+	-/NF	+
	+	+	-/NF
Probable^b	+	-	-/NF
Possible	-	+	-/NF
Non LEMP	-	-	-/NF

^a Triade histopathologique classique : démyélinisation, astrocytes « bizarres », oligodendrocytes à noyaux élargis.

^b La présence de caractéristiques cliniques ou radiologiques focales en faveur du diagnostic et non expliquées par la présence possible de pathologies confondantes, augmente la certitude diagnostique à une LEMP certaine.

Annexe II : Liste des codes de pathologies immunosuppressives utilisés dans l’algorithme de sélection des patients de notre population d’étude, selon la Classification Internationale des Maladies, 10^{ème} version.

Catégorie de pathologie	Nom de la pathologie	Code CIM-10	Intitulé du code CIM-10
Cancer (solide ou hématologique)	Tumeur maligne sans précision	C00	Tumeur maligne de la lèvre
		C01	Tumeur maligne de la base de la langue
		C02	Tumeur maligne de la langue, parties autres et non précisées
		C03	Tumeur maligne de la gencive
		C04	Tumeur maligne du plancher de la bouche
		C05	Tumeur maligne du palais
		C06	Tumeur maligne de la bouche, parties autres et non précisées
		C07	Tumeur maligne de la glande parotide
		C08	Tumeur maligne des glandes salivaires principales, autres et non précisées
		C09	Tumeur maligne de l’amygdale
		C10	Tumeur maligne de l’oropharynx
		C11	Tumeur maligne du rhinopharynx
		C12	Tumeur maligne du sinus piriforme
		C13	Tumeur maligne de l’hypopharynx
		C14	Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx
		C15	Tumeur maligne de l’œsophage
		C16	Tumeur maligne de l’estomac
		C17	Tumeur maligne de l’intestin grêle
		C18	Tumeur maligne du colon
		C19	Tumeur maligne de la jonction recto-sigmoïdienne
		C20	Tumeur maligne du rectum
		C21	Tumeur maligne de l’anus et du canal anal
		C22	Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques
		C23	Tumeur maligne de la vésicule biliaire
		C24	Tumeur maligne des voies biliaires, autres et non précisées
		C25	Tumeur maligne du pancréas
		C26	Tumeur maligne des organes digestifs, de sièges autres et mal définis
		C30	Tumeur maligne des fosses nasales et de l’oreille moyenne
		C31	Tumeur maligne des sinus de la face
		C32	Tumeur maligne du larynx
		C33	Tumeur maligne de la trachée
		C34	Tumeur maligne des bronches et du poumon
		C37	Tumeur maligne du thymus
		C38	Tumeur maligne du cœur, du médiastin et de la plèvre
		C39	Tumeur maligne de l’appareil respiratoire et des organes intrathoraciques, de sièges autres et mal définis
		C40	Tumeur maligne des os et du cartilage articulaire des membres
		C41	Tumeur maligne des os et du cartilage articulaire, de sièges autres et mal définis
		C43	Mélanome malin de la peau
		C44	Autres tumeurs malignes de la peau
		C45	Mésothéliome
		C46	Sarcome de Kaposi
		C47	Tumeur maligne des nerfs périphériques et du système nerveux autonome

		C48	Tumeur maligne du rétropéritoine et du péritoine	
		C49	Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mous	
		C50	Tumeur maligne du sein	
		C51	Tumeur maligne de la vulve	
	Tumeur maligne sans précision (suite)	C52	Tumeur maligne du vagin	
		C53	Tumeur maligne du col de l'utérus	
		C54	Tumeur maligne du corps de l'utérus	
		C55	Tumeur maligne de l'utérus, partie non précisée	
		C56	Tumeur maligne de l'ovaire	
		C57	Tumeur maligne des organes génitaux de la femme, autres et non précisés	
		C58	Tumeur maligne du placenta	
		C60	Tumeur maligne de la verge	
		C61	Tumeur maligne de la prostate	
		C62	Tumeur maligne du testicule	
		C63	Tumeur maligne des organes génitaux de l'homme, autres et non précisés	
		C64	Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassin	
		C65	Tumeur maligne du bassin	
		C66	Tumeur maligne de l'uretère	
		C67	Tumeur maligne de la vessie	
		C68	Tumeur maligne des organes urinaires, autres et non précisés	
		C69	Tumeur maligne de l'œil et de ses annexes	
		C70	Tumeur maligne des méninges	
		C71	Tumeur maligne de l'encéphale	
		C72	Tumeur maligne de la moelle épinière, des nerfs crâniens et d'autres parties du système nerveux central	
		C73	Tumeur maligne de la thyroïde	
		C74	Tumeur maligne de la surrénale	
		C75	Tumeur maligne d'autres glandes endocrines et structures apparentées	
		C76	Tumeur maligne de sièges autres et mal définis	
		C77	Tumeur maligne des ganglions lymphatiques, secondaire et non précisée	
		C78	Tumeur maligne secondaire des organes respiratoires et digestifs	
		C79	Tumeur maligne secondaire de sièges autres et non précisés	
		C80	Tumeur maligne de siège non précisé	
		C97	Tumeurs malignes de sièges multiples indépendants	
		Cancer hématologique	C81	Lymphome de Hodgkin
			C82	Lymphome folliculaire
			C83	Lymphome non folliculaire
			C84	Lymphomes à cellules T/NK matures
			C85	Lymphome non hodgkinien, de types autres et non précisés
	C86		Autres types précisés de lymphomes à cellules T/NK	
	C88		Maladies immunoprolifératives malignes	
	C90		Myélome multiple et tumeurs malignes à plasmocytes	
	C91		Leucémie lymphoïde	
	C92		Leucémie myéloïde	
	C93		Leucémie monocyttaire	
	C94		Autres leucémies à cellules précisées	
	C95		Leucémie à cellules non précisées	
	C96	Tumeurs malignes des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentés, autres et non précisées		
VIII	VIII	B20	Immunodéficience humaine virale [VIH], à l'origine de maladies infectieuses et parasitaires	
		B21	Immunodéficience humaine virale [VIH], à l'origine de tumeurs malignes	
		B22	Immunodéficience humaine virale [VIH], à l'origine d'autres affections précisées	

		B24	Immunodéficience humaine virale [VIH], sans précision
		Z21	Infection asymptomatique par le VIH
Maladies auto-inflammatoires	Sclérose en plaques	G35	Sclérose en plaques
	Lupus érythémateux disséminé	L93	Lupus érythémateux
		M32	Lupus érythémateux disséminé
	Polyarthrites	M05	Polyarthrite rhumatoïde séropositive
		M06	Autres polyarthrites rhumatoïdes
		M08	Polyarthrites juvéniles
		M09	Polyarthrites juvéniles au cours de maladies classées ailleurs
	Psoriasis	L40	Psoriasis
	Myosites	M33	Dermatopolymyosite
	Vascularites à ANCA	M313	Granulomatose de Wegener
		M301	Périartérite avec atteinte pulmonaire (Churg-Strauss)
		M317	Micropolyangéite microscopique
	Syndrome de Gougerot-Sjögren	M350	Syndrome de Gougerot-Sjögren
	Sclérodermie systémique	M34	Sclérodermie systémique
	Sarcoïdose	D86	Sarcoïdose
	Myasthénie	G70	Myasthénie et autres affections musculaires
Néphropathie à IgA	N029	Hématurie récidivante et persistante, sans précision [Berger]	
	N028	Hématuries récidivantes et persistantes avec autres lésions morphologiques [Berger]	
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	K50	Maladie de Crohn	
	K51	Recto-colite hémorragique [colite ulcéreuse]	
Déficit immunitaire primitif	Déficit immunitaire primitif	D80	Déficit immunitaire avec déficit prédominant de la production d'anticorps
		D81	Déficits immunitaires combinés
		D82	Déficit immunitaire associé à d'autres anomalies majeures
		D83	Déficit immunitaire commun variable
		D84	Autres déficits immunitaires
Grefe	Grefe d'organe solide	Z94 sauf codes ci-après	Grefe d'organe et de tissu
	Grefe de cellules souches hématopoïétiques	Z94.800	Autogrefe de cellules souches hématopoïétiques
		Z94.801 à Z94.804 et Z94.809	Allogrefe de cellules souches hématopoïétiques

Annexe III : Liste exhaustive des comorbidités recherchées dans le PMSI dans les 12 mois ayant précédé le diagnostic de LEMP, avec les codes CIM-10 associés. Adapté de Bannay *et al*³⁹, après exclusion des pathologies immunosuppressives prédisposant à la LEMP ayant permis de définir les groupes de patients dans notre étude.

	Code CIM 10	Remboursement de médicament	Remboursement d'acte médical
Infarctus du myocarde	I21;I22;I252;I255	-	-
Insuffisance cardiaque	I110;I130;I132;I50	-	-
Vasculopathie périphérique	70;I71;I731;I738;I739;I771;I790;I792;K551;K558;K559;Z958;Z959	-	Pose de stent périphérique
Maladie cérébrovasculaire	G45;G46;H340;I60-I69	-	-
Démence	F00-F03;F051;G30;G311	Au moins 3 remboursements de traitement indiqué pour la maladie d'Alzheimer	-
Pathologie pulmonaire chronique	I278;I279;J40-J47;J60-J67;J684;J701;J703	Au moins 2 remboursements de bronchodilatateur	-
Pathologie ulcéreuse	K25-K28	-	-
Pathologie hépatique légère	B18;K700-K703;K709;K713;K715;K717;K73;K74;K760;K762-K764;K768;K769;Z944	-	-
Pathologie hépatique modérée à sévère	I850;I859;I864;I982;K704;K711;K721;K729;K765-K767	-	-
Diabète non compliqué	E100;E101;E106; E108- E 111; E116; E118- E 121; E126; E128- E131; E136; E138- E141; E146; E148; E149	Au moins 3 remboursements de médicament anti-diabétique	-
Diabète compliqué*	E102-E105;E107;E112-E115;E117;E122-E125;E127;E132-E135;E137;E142-E145;E147	-	Laser pour rétinopathie diabétique
Hémiplégie	G041;G114;G801-G802;G81;G82;G830;G831-G834;G839	-	-
Maladie rénale modérée à sévère	I120;I131;N032-N037;N052-N057;N18;N19;N250;Z490-Z492;Z940;Z992	-	Session de dialyse

* La définition du diabète compliqué est complétée par la présence d'un diabète avec au moins une des comorbidités suivantes associée : infarctus du myocarde, maladie rénale modérée à sévère, et maladie cérébrovasculaire.

Annexe IV : Tableau des patients cumulant deux pathologies immunosuppressives prédisposantes ou plus (n = 25).

Pathologies immunosuppressives concomitantes	Nombre de patients
Deux pathologies concomitantes	
VIH et cancer hématologique	9
VIH et cancer solide	7
VIH et maladie auto-immune	2
VIH et greffe d'organe solide	1
Cancer hématologique et cancer solide	2
Cancer hématologique et greffe d'organe solide	2
Trois pathologies concomitantes	
VIH, cancer hématologique et cancer solide	2
Total	25

Annexe V : Exposition médicamenteuse de l'ensemble des patients dans les 24 mois ayant précédé le diagnostic de LEMP.

Médicament	Total (n = 584)	VIH (n = 276)	Pathologie hématolo- gique (n = 143)	Maladie inflamma- toire chronique (n = 120)	Cancer solide (n = 35)	Transplan- tation d'organe solide (n = 28)	Déficit immuni- taire primitif (n = 9)
Corticostéroïdes	285	86	100	67	20	20	7
Rituximab	81	3	73	4	1	3	2
Natalizumab	80	1	-	80	-	-	-
Mycophénolate mofétil	31	-	6	4	-	22	-
Ciclosporine	18	-	10	-	-	8	-
Tacrolimus	16	-	4	-	-	13	-
Cyclophosphamide	15	-	14	1	-	-	-
Méthotrexate	10	2	2	7	-	-	-
Fingolimod	9	-	-	9	-	-	-
Alemtuzumab	4	-	4	-	-	-	-
Azathioprine	4	-	1	1	-	1	1
Infliximab	2	-	-	2	-	-	-
Ofatumumab	2	-	2	-	-	-	-
Diméthyl fumarate	1	-	-	1	-	-	-
Adalimumab	1	-	-	1	-	-	-
Leflunomide	1	1	-	-	-	-	-
Sirolimus	1	-	-	-	-	1	-
Temserolimus	1	-	1	-	-	-	-

Bibliographie

- 1 Egli A, Infanti L, Dumoulin A, *et al.* Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009; **199**: 837–46.
- 2 White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy--revisited. *J Infect Dis* 2011; **203**: 578–86.
- 3 Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol* 2021; **17**: 37–51.
- 4 Bartsch T, Rempe T, Leyboldt F, *et al.* The spectrum of progressive multifocal leukoencephalopathy: a practical approach. *Eur J Neurol* 2019; **26**: 566–e41.
- 5 Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, *et al.* PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013; **80**: 1430–8.
- 6 Vermersch P, Kappos L, Gold R, *et al.* Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011; **76**: 1697–704.
- 7 Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2019; **6**: e618.
- 8 Harypursat V, Zhou Y, Tang S, Chen Y. JC Polyomavirus, progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution inflammatory syndrome: a review. *AIDS Res Ther* 2020; **17**: 37.
- 9 Fournier A, Martin-Blondel G, Lechapt-Zalcman E, *et al.* Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Unmasking or Worsening AIDS-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: A Literature Review. *Front Immunol* 2017; **8**: 577.
- 10 Harrison DM, Newsome SD, Skolasky RL, McArthur JC, Nath A. Immune reconstitution is not a prognostic factor in progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neuroimmunol* 2011; **238**: 81–6.
- 11 Sainz-de-la-Maza S, Casado JL, Pérez-Elías MJ, *et al.* Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Eur J Neurol* 2016; **23**: 919–25.
- 12 Alstadhaug KB, Croughs T, Henriksen S, *et al.* Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7. *JAMA Neurol* 2014; **71**: 1030–5.
- 13 Gasnault J, de Goër de Herve M-G, Michot J-M, *et al.* Efficacy of recombinant human interleukin 7 in a patient with severe lymphopenia-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Open Forum Infect Dis* 2014; **1**: ofu074.
- 14 Sospedra M, Schippling S, Yousef S, *et al.* Treating progressive multifocal leukoencephalopathy with interleukin 7 and vaccination with JC virus capsid protein VP1. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014; **59**: 1588–92.
- 15 Miskin DP, Chalkias SG, Dang X, Bord E, Batson S, Koralnik IJ. Interleukin-7 treatment of PML in a patient with idiopathic lymphocytopenia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2016; **3**: e213.

- 16 Harel A, Horng S, Gustafson T, Ramineni A, Farber RS, Fabian M. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurovirol* 2018; **24**: 652–5.
- 17 Guille M, Rousset S, Bonneville F, *et al.* IL-7 immunotherapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with already controlled HIV-1 infection on antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl* 2019; **33**: 1954–6.
- 18 Guffroy A, Solis M, Gies V, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy and sarcoidosis under interleukin 7: The price of healing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2020; **7**: e862.
- 19 Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, *et al.* Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1597–605.
- 20 Walter O, Treiner E, Bonneville F, *et al.* Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab. *N Engl J Med* 2019; **380**: 1674–6.
- 21 Hoang E, Bartlett NL, Goyal MS, Schmidt RE, Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab. *J Neurovirol* 2019; **25**: 284–7.
- 22 Medrano C, Vergez F, Mengelle C, Faguer S, Kamar N, Del Bello A. Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Transplant Recipients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Emerg Infect Dis* 2019; **25**: 2145–7.
- 23 Balduzzi A, Lucchini G, Hirsch HH, *et al.* Polyomavirus JC-targeted T-cell therapy for progressive multiple leukoencephalopathy in a hematopoietic cell transplantation recipient. *Bone Marrow Transplant* 2011; **46**: 987–92.
- 24 Steinhardt MJ, Wiercinska E, Pham M, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient post allo-HCT successfully treated with JC virus specific donor lymphocytes. *J Transl Med* 2020; **18**: 177.
- 25 Berzero G, Basso S, Stoppini L, *et al.* Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2021; **89**: 769–79.
- 26 Eng PM, Turnbull BR, Cook SF, Davidson JE, Kurth T, Seeger JD. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology* 2006; **67**: 884–6.
- 27 Iacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, *et al.* The national incidence of PML in Sweden, 1988-2013. *Neurology* 2018; **90**: e498–506.
- 28 Kartau M, Verkkoniemi-Ahola A, Paetau A, *et al.* The Incidence and Predisposing Factors of John Cunningham Virus-Induced Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Southern Finland: A Population-Based Study. *Open Forum Infect Dis* 2019; **6**: ofz024.
- 29 Graf LM, Rosenkranz SC, Hölzemer A, *et al.* Clinical Presentation and Disease Course of 37 Consecutive Cases of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) at a German Tertiary-Care Hospital: A Retrospective Observational Study. *Front Neurol* 2021; **12**: 632535.
- 30 Sipilä JOT, Soilu-Hänninen M, Rautava P, Kytö V. Progressive multifocal leukoencephalopathy in Finland: a cross-sectional registry study. *J Neurol* 2019; **266**: 515–21.

- 31 Gasnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, *et al.* Improved survival of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy receiving early 5-drug combination antiretroviral therapy. *PLoS One* 2011; **6**: e20967.
- 32 Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol* 2015; **21**: 632–6.
- 33 Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain J Neurol* 1958; **81**: 93–111.
- 34 Christensen KLY, Holman RC, Hammett TA, Belay ED, Schonberger LB. Progressive multifocal leukoencephalopathy deaths in the USA, 1979-2005. *Neuroepidemiology* 2010; **35**: 178–84.
- 35 Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998; **4**: 59–68.
- 36 Melliez H, Mary-Krause M, Bocket L, *et al.* Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the Combination Antiretroviral Therapy Era in the French Hospital Database on Human Immunodeficiency Virus (ANRS-C4). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2018; **67**: 275–82.
- 37 Raisch DW, Rafi JA, Chen C, Bennett CL. Detection of cases of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with new biologicals and targeted cancer therapies from the FDA's adverse event reporting system. *Expert Opin Drug Saf* 2016; **15**: 1003–11.
- 38 Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010; **75**: 1326–32.
- 39 Bannay A, Chaignot C, Blotière P-O, *et al.* The Best Use of the Charlson Comorbidity Index With Electronic Health Care Database to Predict Mortality. *Med Care* 2016; **54**: 188–94.
- 40 Ryschkewitsch C, Jensen P, Hou J, Fahle G, Fischer S, Major EO. Comparison of PCR-southern hybridization and quantitative real-time PCR for the detection of JC and BK viral nucleotide sequences in urine and cerebrospinal fluid. *J Virol Methods* 2004; **121**: 217–21.
- 41 Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy: a national estimate of frequency in systemic lupus erythematosus and other rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 3761–5.
- 42 Neil EC, DeAngelis LM. Progressive multifocal leukoencephalopathy and hematologic malignancies: a single cancer center retrospective review. *Blood Adv* 2017; **1**: 2041–5.
- 43 Maas RPPWM, Muller-Hansma AHG, Esselink RAJ, *et al.* Drug-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a clinical, radiological, and cerebrospinal fluid analysis of 326 cases. *J Neurol* 2016; **263**: 2004–21.
- 44 Ho P-R, Koendgen H, Campbell N, Haddock B, Richman S, Chang I. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 925–33.
- 45 Clifford DB, Ances B, Costello C, *et al.* Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011; **68**: 1156–64.

- 46 Vukusic S, Rollet F, Casey R, *et al.* Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Incidence and Risk Stratification Among Natalizumab Users in France. *JAMA Neurol* 2020; **77**: 94–102.
- 47 Jamilloux Y, Néel A, Lecouffe-Desprets M, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with sarcoidosis. *Neurology* 2014; **82**: 1307–13.
- 48 Zerbe CS, Marciano BE, Katial RK, *et al.* Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Primary Immune Deficiencies: Stat1 Gain of Function and Review of the Literature. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2016; **62**: 986–94.
- 49 Hadjadj J, Guffroy A, Delavaud C, *et al.* Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2019; **39**: 55–64.
- 50 Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, *et al.* Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol* 2011; **70**: 305–22.
- 51 Khanna N, Elzi L, Mueller NJ, *et al.* Incidence and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy over 20 years of the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2009; **48**: 1459–66.
- 52 Lima MA, Silva MTT, Afonso LA, Vaz BJP. Post-cART progressive multifocal leukoencephalopathy era in a Brazilian center. *J Neurol Sci* 2017; **381**: 321–4.
- 53 Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, Gerber M, Liu M, Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Consortium. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord* 2015; **8**: 255–73.
- 54 Adrianzen Herrera D, Ayyappan S, Jasra S, *et al.* Characteristics and outcomes of progressive multifocal leukoencephalopathy in hematologic malignancies and stem cell transplant - a case series. *Leuk Lymphoma* 2019; **60**: 395–401.
- 55 Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, *et al.* Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol* 2015; **21**: 637–44.
- 56 Jacobsen H, Klein SL. Sex Differences in Immunity to Viral Infections. *Front Immunol* 2021; **12**: 720952.
- 57 Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, Rabkin CS. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009; **137**: 824–33.
- 58 Wang S-H, Yeh S-H, Lin W-H, Wang H-Y, Chen D-S, Chen P-J. Identification of androgen response elements in the enhancer I of hepatitis B virus: a mechanism for sex disparity in chronic hepatitis B. *Hepatol Baltim Md* 2009; **50**: 1392–402.
- 59 Jean CM, Honarmand S, Louie JK, Glaser CA. Risk factors for West Nile virus neuroinvasive disease, California, 2005. *Emerg Infect Dis* 2007; **13**: 1918–20.
- 60 Islam N, Shkolnikov VM, Acosta RJ, *et al.* Excess deaths associated with covid-19 pandemic in 2020: age and sex disaggregated time series analysis in 29 high income countries. *BMJ* 2021; **373**: n1137.

- 61 Lee BW, Yap HK, Chew FT, *et al.* Age- and sex-related changes in lymphocyte subpopulations of healthy Asian subjects: from birth to adulthood. *Cytometry* 1996; **26**: 8–15.
- 62 Uppal SS, Verma S, Dhot PS. Normal values of CD4 and CD8 lymphocyte subsets in healthy Indian adults and the effects of sex, age, ethnicity, and smoking. *Cytometry B Clin Cytom* 2003; **52**: 32–6.
- 63 Fox HS, Bond BL, Parslow TG. Estrogen regulates the IFN-gamma promoter. *J Immunol Baltim Md 1950* 1991; **146**: 4362–7.
- 64 Spolarics Z. The X-files of inflammation: cellular mosaicism of X-linked polymorphic genes and the female advantage in the host response to injury and infection. *Shock Augusta Ga* 2007; **27**: 597–604.
- 65 Guéry J-C. Sex Differences in Primary HIV Infection: Revisiting the Role of TLR7-Driven Type 1 IFN Production by Plasmacytoid Dendritic Cells in Women. *Front Immunol* 2021; **12**: 729233.
- 66 Müller M, Wandel S, Colebunders R, *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; **10**: 251–61.
- 67 Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology* 2011; **77**: 1061–7.
- 68 Falcó V, Olmo M, del Saz SV, *et al.* Influence of HAART on the clinical course of HIV-1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: results of an observational multicenter study. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999* 2008; **49**: 26–31.
- 69 Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; **55**: 1953–62.
- 70 Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. Seasonal influenza vaccination coverage in France during two influenza seasons (2007 and 2008) and during a context of pandemic influenza A(H1N1) in 2009. *Vaccine* 2011; **29**: 4632–7.
- 71 Tuppin P, Neumann A, Marijon E, *et al.* Implantation and patient profiles for pacemakers and cardioverter-defibrillators in France (2008-2009). *Arch Cardiovasc Dis* 2011; **104**: 332–42.
- 72 Weill A, Païta M, Tuppin P, *et al.* Benfluorex and valvular heart disease: a cohort study of a million people with diabetes mellitus. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; **19**: 1256–62.
- 73 Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014; **124**: 3308–15.
- 74 Gheuens S, Pierone G, Peeters P, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy in individuals with minimal or occult immunosuppression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; **81**: 247–54.
- 75 Miskin DP, Ngo LH, Koralnik IJ. Diagnostic delay in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2016; **3**: 386–91.

Incidence de la leucoencéphalopathie multifocale progressive et pathologies prédisposantes : une cohorte nationale française de 2010 à 2017

L'épidémiologie de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) reste mal connue. Nous avons conduit une étude de cohorte de 2010 à 2017 à partir de la base de données nationale de l'Assurance maladie appelée SNDS, et avons identifié 584 cas de LEMP incidente. L'incidence globale de la LEMP en France sur la période d'étude était de 0.11 pour 100 000 personnes-années, IC 95% [0.10-0.12]. La principale pathologie prédisposante était l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (47.2%), suivie des hémopathies malignes et des pathologies inflammatoires chroniques. La mortalité toute cause à 1 an était de 38.2%, IC 95% [34.2-42.2]. En analyse multivariée, les facteurs associés de façon indépendante à la mortalité étaient l'âge plus avancé ($p = 0.02$), le sexe masculin ($p = 0.04$) et la pathologie prédisposante, avec un risque maximal pour les cancers solides, suivis des pathologies hématologiques et du VIH, en comparaison aux maladies inflammatoires chroniques ($p < 0.0001$). Notre étude apporte de nouvelles données épidémiologiques concernant la LEMP qui sont un prérequis indispensable à l'interprétation des essais thérapeutiques futurs.

Knowledge of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) epidemiology remains limited. We conducted a cohort study based on the French national healthcare database called SNDS and identified 584 cases of incident PML from 2010 to 2017. Overall PML incidence in France during the study period was 0.11 per 100,000 person-years, 95% CI [0.10-0.12]. The main predisposing pathology was human immunodeficiency virus (HIV) infection (47.2%), followed by haematological malignancies and chronic inflammatory diseases. One-year all-cause mortality was 38.2%, 95% CI [34.2-42.2]. In multivariate analysis, factors independently associated with death were older age ($p = 0.02$), male gender ($p = 0.04$), and predisposing disease with the highest risk for solid neoplasms, followed by haematological malignancies and HIV infection, compared with chronic inflammatory diseases ($p < 0.0001$). Our study provides new epidemiological data on PML that are essential for the interpretation of future and urgently needed therapeutic trials.

TITRE EN ANGLAIS : Epidemiology and spectrum of predisposing conditions of progressive multifocal leukoencephalopathy : a French nationwide population-based study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Leucoencéphalopathie multifocale progressive, virus JC, épidémiologie

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL