

## Informations sur la LEMP

*Document d'information du Conseil scientifique de la Société suisse de la SEP*

La LEMP est une infection virale qui conduit à une démyélinisation progressive (destruction de la gaine de myéline) du système nerveux central. Elle est causée par le virus JC qui appartient à la famille des polyomavirus. Ce virus tire son nom des initiales de la première personne chez qui il a été décelé (lors d'un examen pathologique du tissu cérébral). Le neurologue Hallervorden a été le premier médecin dans les années 1930 à décrire la LEMP sans pour autant y voir un lien avec un quelconque virus. Si l'implication virale a été démontrée dans les années 60, la séquence génétique de l'ensemble du virus n'a été décryptée que dans les années 80. Cette avancée a permis de détecter la présence du virus dans le liquide cébrospinal notamment.

Environ une personne sur deux a des anticorps contre le virus JC dans le sang, sans jamais développer les symptômes révélateurs de la LEMP. Près de 90% des cas cliniques de LEMP ont été recensés chez des patients infectés par le virus VIH. En d'autres termes, quelque 5% des patients atteints du VIH présentent les symptômes révélateurs de la LEMP. Dans 25% des cas, il s'agit même de la première manifestation du SIDA. Après les patients atteints du VIH, ce sont les personnes victimes de leucémies et d'affections similaires qui présentent

un risque élevé de développer la LEMP, car leur système immunitaire est inhibé par les médicaments. La leuco-encéphalopathie multifocale progressive a aussi été récemment diagnostiquée chez des patients souffrant d'une affection rhumatismale (entre autres maladie de Crohn et lupus systémique érythémateux) et traités par Rituximab. Deux personnes suivant un traitement par efalizumab (Raptiva®) pour cause de psoriasis ont également développé la leuco-encéphalopathie multifocale progressive.

Des études cliniques menées en 2005 ont révélé pour la première fois un rapport entre le développement de la LEMP et le traitement par natalizumab (Tysabri®). L'étude SENTINEL réalisée auprès de patients atteints de SEP rémittente-récurrente a comparé la combinaison du natalizumab et de l'Avonex® d'une part et l'Avonex® en monothérapie d'autre part. Deux personnes suivant la thérapie combinée ont développé la LEMP, l'une d'elles décédant même des suites de la maladie. Un cas mortel de LEMP a également été recensé dans le cadre d'une autre étude. Le patient concerné était atteint de la maladie de Crohn et traité par natalizumab après s'être déjà vu administrer d'autres immunosuppresseurs.



## Informations sur la LEMP

En 2006, la FDA aux Etats-Unis et l'EMEA en Europe ont à nouveau autorisé la mise sur le marché du natalizumab, suivis de près en mai 2007 par Swissmedic, l'Institut suisse des produits thérapeutiques.

Depuis l'autorisation de Tysabri®, une centaine de cas de LEMP ont été rapportés dans le monde sur un total de 80 000 patients traités (soit environ 150 000 années de traitement).

Le risque de développer la LEMP est inférieur à 0,1 pour 1000 patients atteints de SEP au cours de la première année de traitement. Les deuxième et troisième années, le risque se situe respectivement à 0,5 et 1,7 pour 1000. D'après l'état actuel des recherches, le risque semble s'accroître pendant les trois premières années de traitement. Son évolution ultérieure n'est en revanche pas claire.

Un traitement antérieur par immunosuppresseurs (médicaments qui atténuent les réactions du système immunitaire; la Cortisone n'est pas incluse ici) semble aussi augmenter le risque d'apparition de la LEMP, tout comme l'administration prolongée du Tysabri®. Grâce à un nouveau test de détection des anticorps JC qui n'a pas encore été entièrement validé, il est possible de distinguer les personnes porteuses du virus dont la maladie ne s'est pas déclarée (soit environ une personne sur deux). Le risque de développer la LEMP semble être bien moindre chez les sujets qui n'ont pas d'anticorps contre le virus JC.

Afin de déceler à temps l'apparition de symptômes pouvant évoquer la LEMP, les patients traités par Tysabri® font l'objet d'un suivi neurologique régulier. Des examens complémentaires sont réalisés au moindre doute: IRM, contrôle sanguin et si nécessaire, ponction lombaire. Le traitement est alors

suspendu tant que le diagnostic de la LEMP n'a pas été exclu.

Outre les patients traités par Tysabri, la LEMP touche presque exclusivement les personnes ayant un système immunitaire fortement affaibli. Néanmoins, il convient ici de préciser que d'autres facteurs sont également à envisager, dans la mesure où tous les patients sous immunosuppression ne présentent pas de manifestation clinique de la LEMP. On ne sait par encore exactement comment le virus, dont tout porte à croire qu'il est contracté durant l'enfance, est activé. Il est à supposer qu'il reste d'abord à l'état latent (inactif) dans les cellules rénales ou les lymphocytes B des amygdales. De même, on ignore pourquoi le virus est activé chez certains patients ni comment il franchit la barrière hémato-encéphalique. L'on ne sait guère plus si le virus n'atteint pas le cerveau lors d'une primo-infection durant l'enfance pour y rester à l'état latent et être finalement réactivé de manière presque locale lorsque la surveillance immunitaire est réduite. Le virus une fois activé, essaime alors progressivement les cellules myélinisantes (appelées oligodendrocytes) dans le système nerveux central.

Il ne faut pas oublier qu'il n'existe aucun symptôme pathognomonique permettant de définir de manière certaine la maladie. Il est important de pouvoir distinguer une éventuelle LEMP d'une poussée de SEP. Il faut surveiller l'apparition de symptômes inhabituels que le patient n'a encore jamais présentés, et qui sont plutôt rares dans les cas de SEP, comme l'aphasie (notamment difficultés à trouver ses mots) ou les manifestations épileptiques. Outre les symptômes qui ne touchent qu'un côté du corps (p. ex. paralysie unilatérale), on note aussi chez les patients susceptibles de développer une LEMP des troubles de la concentration et de l'attention ainsi que des changements dans leur comportement.

Parallèlement à la nature des symptômes, leur apparition dans le temps est importante. Les poussées surviennent en l'espace de quelques heures, voire de quelques jours, alors que les symptômes révélateurs d'une LEMP se développent progressivement sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Après «stabilisation», le symptôme d'une poussée régresse de manière générale spontanément, plus ou moins rapidement. Mais dans les cas de LEMP, les symptômes continuent de croître, pouvant même dans 50% des cas entraîner le décès du patient en l'espace de trois mois. La réalisation d'une IRM du cerveau ne donne que des indices. A l'instar des symptômes cliniques, elle ne permet pas de confirmer de manière univoque la LEMP. Les signes de LEMP seraient des lésions sans délimitation nette, le plus souvent diffuses et moutonneuses, sous-corticales, plus rarement péri-ventriculaires, qui touchent avant tout la substance blanche sans modification spatiale. Par la suite, l'on assiste à une rapide progression et la plupart du temps, mais il n'y a aucune prise de contraste réelle.

La ponction lombaire pratiquée dans le but de détecter l'ADN du virus dans le liquide cébrospinal a une sensibilité d'environ 80% et une spécificité pouvant être supérieure à 95%. Par conséquent, si le liquide cébrospinal est d'abord négatif, il n'est pas possible d'exclure de manière catégorique une LEMP provoquée par un virus JC. La séquence ADN étudiée varie selon les laboratoires, ce qui pose problème pour détecter la présence du virus dans le liquide cébrospinal. Ainsi, il peut arriver qu'un échantillon négatif dans un laboratoire puisse présenter un nombre élevé de copies de l'ADN du virus dans un autre laboratoire. Par conséquent, lorsque l'hypothèse semble de plus en plus pouvoir être confirmée, il convient de procéder à une nouvelle ponction et d'engager une discussion avec le laboratoire qui examine l'échantillon. Dans les cas litigieux, il est finalement possible de recourir à une biopsie cérébrale.

## Références

1. *Kappos L, Bates D, Hartung H, [et al.]*. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):431-41.
2. *Kneitz C, Wiendl H*. Progressive multifocal leukoencephalopathy and rheumatic disease. *Z Rheumatol*. 2008;67(4):290, 292-4.
3. *Weber T*. Progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 2008;26(3):833-54, x-xi.
4. *Landry ML, Eid T, Bannykh S, Major E*. False negative PCR despite high levels of JC virus DNA in spinal fluid: Implications for diagnostic testing. *J Clin Virol*. 2008;43(2):247-9.
5. *Goodin DS, Cohen BA, O'Connor P, Kappos L, Stevens JC*. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008;71(10):766-73.

*Juin 2011 / Ludwig Kappos, Marcus D'Souza,  
Renaud du Pasquier, Myriam Schluemp*