

Cas clinique

Pr Valérie POURCHER

Sorbonne Université

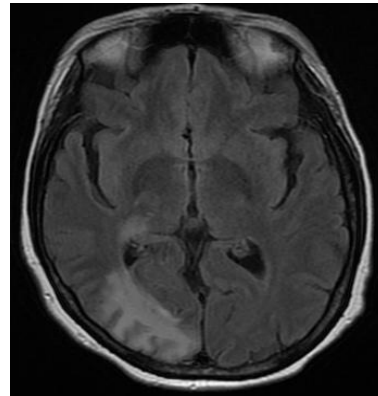
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
IPLESP, INSERM

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

Expérience locale Pitié-Salpêtrière



# Patient 1	
BASELINE CHARACTERISTICS	
Age (years) /sex	49 /F
Past medical history	AML
Previous treatments	Allo-HSCT
CLINICAL FEATURES AT DIAGNOSIS	
Delay between onset of neurological symptoms and diagnosis (months)	1.5
symptoms	Left homonymous lateral hemianopsia, left upper-limb motor deficit
Modified Rankin score (range, 0-6)	3



# Patient 1	
COMPLEMENTARY EXPLORATION AT DIAGNOSIS	
Lymphocytes cell count	
T CD3 / CD4 / CD8 (/mm ³)	173 / 89 / 81
CD4/CD8 ratio (N=1.4-3.8)	1.09
B-cell (N=115-522/mm ³)	1
NK-cell (N=129-449/mm ³)	92
Cerebrospinal fluid	
Cellularity (/mm ³)	2
Protein level (g/L)	0.2
Glucose level (mmol/L)	3.5

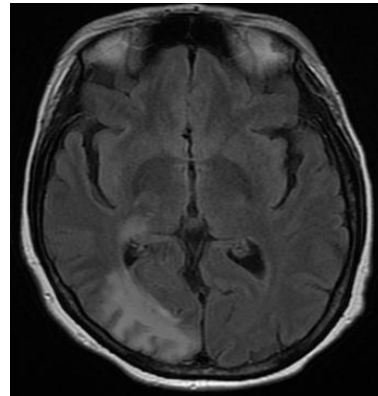
Quel est votre diagnostic ?

Quel est votre traitement ?

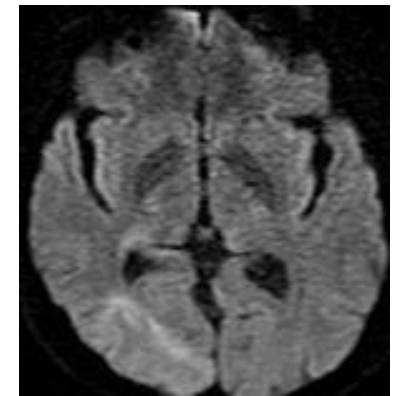
Expérience locale Pitié-Salpêtrière



	# Patient 1
BASELINE CHARACTERISTICS	
Age (years) /sex	49 /F
Past medical history	AML
Previous treatments	Allo-HSCT
CLINICAL FEATURES AT DIAGNOSIS	
Delay between onset of neurological symptoms and PML diagnosis (months)	1.5
PML symptoms	Left homonymous lateral hemianopsia, left upper-limb motor deficit
Modified Rankin score (range, 0-6)	3



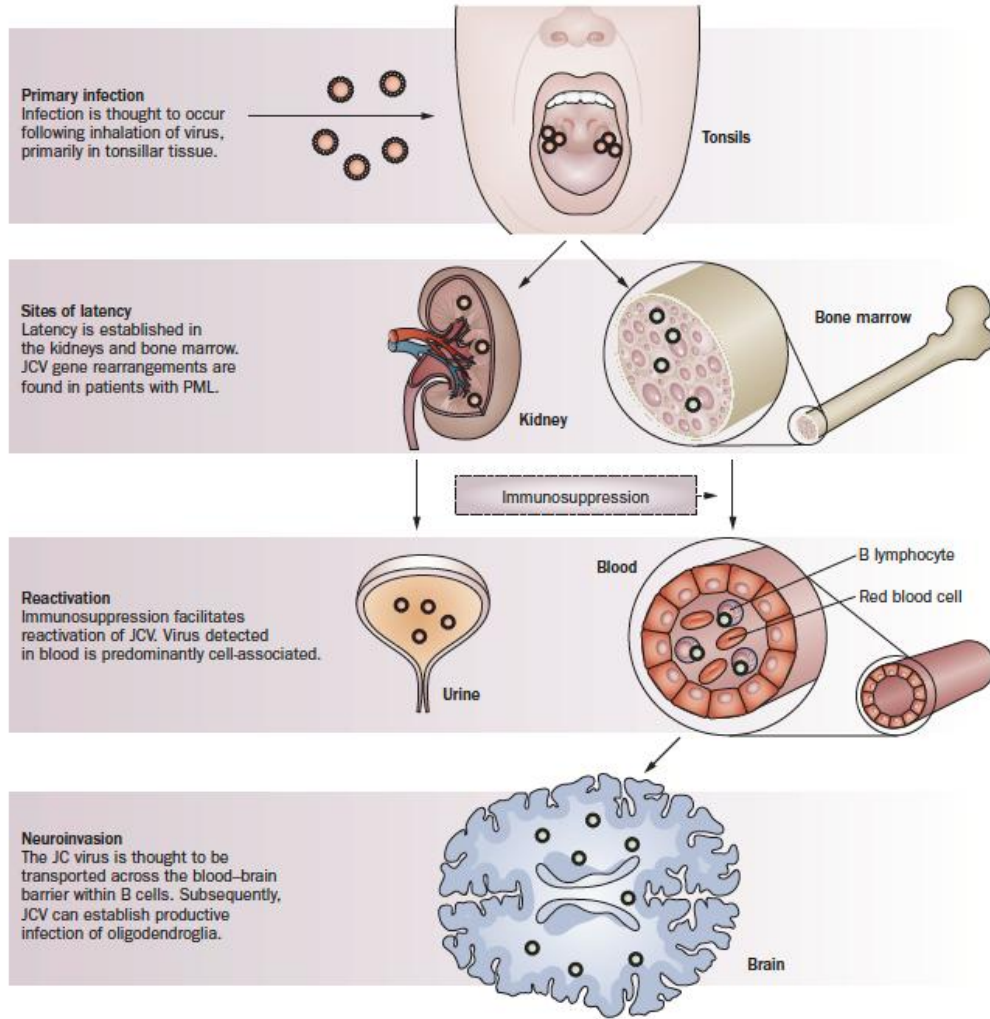
	# Patient 1
COMPLEMENTARY EXPLORATION AT DIAGNOSIS	
Lymphocytes cell count	
T CD3 / CD4 / CD8 (/mm ³)	173 / 89 / 81
CD4/CD8 ratio (N=1.4-3.8)	1.09
B-cell (N=115-522/mm ³)	1
NK-cell (N=129-449/mm ³)	92
Cerebrospinal fluid	
Cellularity (/mm ³)	2
Protein level (g/L)	0.2
Glucose level (mmol/L)	3.5
JCV PCR (copies/mL)	+ (154)



Introduction

- La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) correspond à l'infection du système nerveux central par le virus JC (JCV)
- Isolé la 1ère fois en 1971 chez le patient John Cunningham atteint de la maladie de Hodgkin
- Polyomavirus à double brin d'ADN proche du BK virus et du SV40 murin
- Infecte les **oligodendrocytes** et les astrocytes >> démyélinisation à bords irréguliers

Introduction



Infection à l'adolescence

Virus latent

Séroprévalence à l'âge adulte: 50-80%
20-30% excrétion dans les urines

REACTIVATION en cas d'immunosuppression

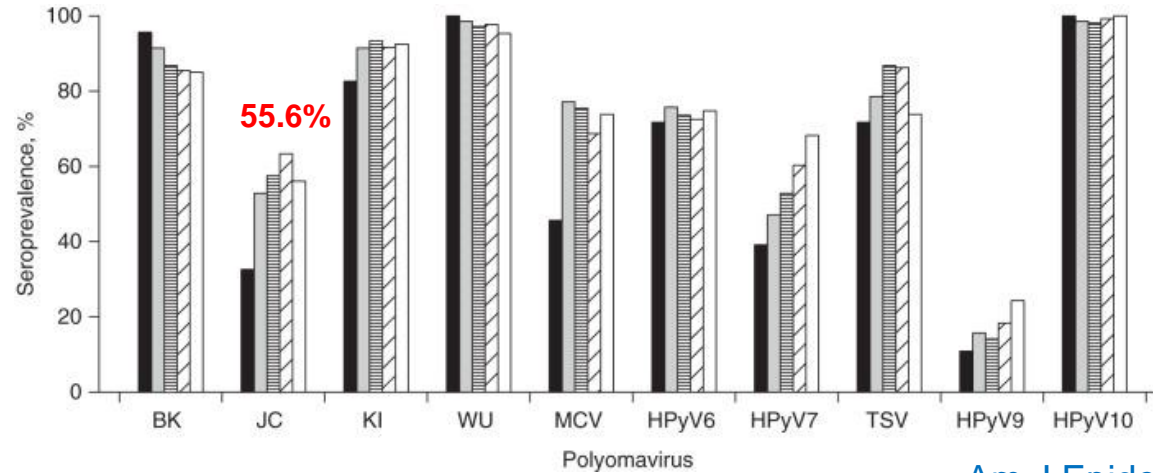
Famille : *Polyomaviridae*

14 Polyomavirus

Nom	Abr.	Séroprévalence (%)	Pathologies associées	Référence
Polyomavirus BK	BKPyV	80-90	Néphropathie / cystites hémorragiques	Gardner et al., 1971
Polyomavirus JC	JCPyV	50-80	LEMP	Padgett et al., 1971
Karolinska Institute Polyomavirus	KIPyV	40-55	Infection respiratoire ?	Allander et al., 2007
Washington University Polyomavirus	WUPyV	60-69	Infection respiratoire ?	Gaynor et al., 2007
Polyomavirus de Merkel	MCPyV	60-70	Carcinome à cell. De Merkel	Feng et al., 2008
Human Polyomavirus-6	HPyV6	70	?	Schowalter et al., 2010
Human Polyomavirus-7	HPyV7	35	?	Schowalter et al., 2010
Trichodysplasia Spinulosa ass. Polyomavirus	TSPyY	70	Trichodysplasie spinuleuse	van der Meijden et al., 2010
Human Polyomavirus-9	HPyV9	40-50	?	Scuda et al., 2011
Malawi Polyomavirus	HPyV10	?	?	Siebrasse et al., 2012
Saint Louis Polyomavirus	STLPyV	?	?	Lim et al., 2013
Human Polyomavirus-12	HPyV12	?	?	Korup et al., 2013
New Jersey Polyomavirus	NJPyV	?	?	Mishra et al., 2014
Lyon IARC Polyomavirus	LIPyV	?	?	Gheit et al., 2017

John Cunningham virus (JCV ou JCpYV) : séroprévalence en population générale

US



JCV sero+ = 256/460 adults

- 24–44 years (n = 46)
- 45–54 years (n = 70)
- 55–64 years (n = 106)
- 65–69 years (n = 131)
- 70–75 years (n = 107)

Am J Epidemiol. 2016 Jan 1;183(1):61-9

Italy

Table 1 JCV IgG seropositivity and antibody amounts according to the age of the children who were assessed

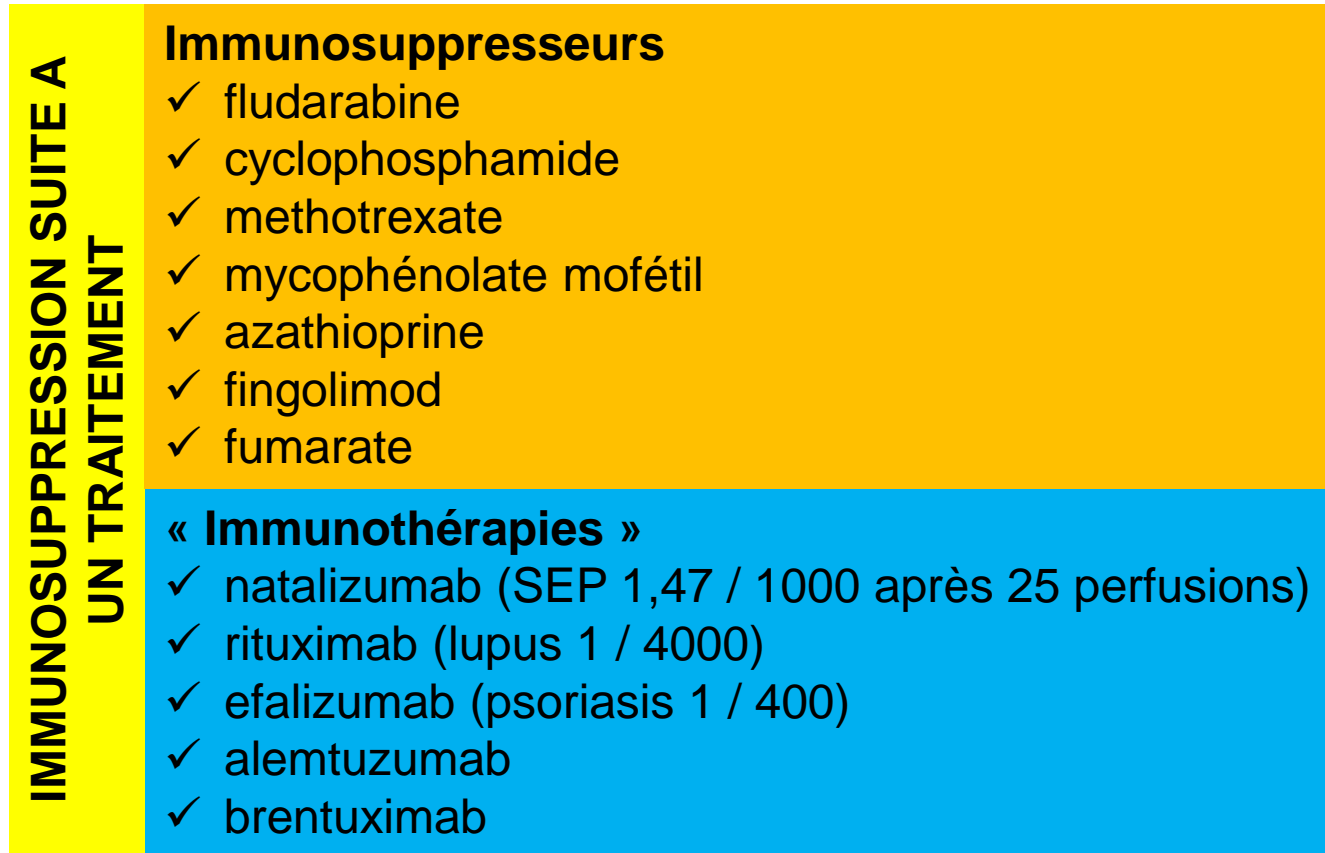
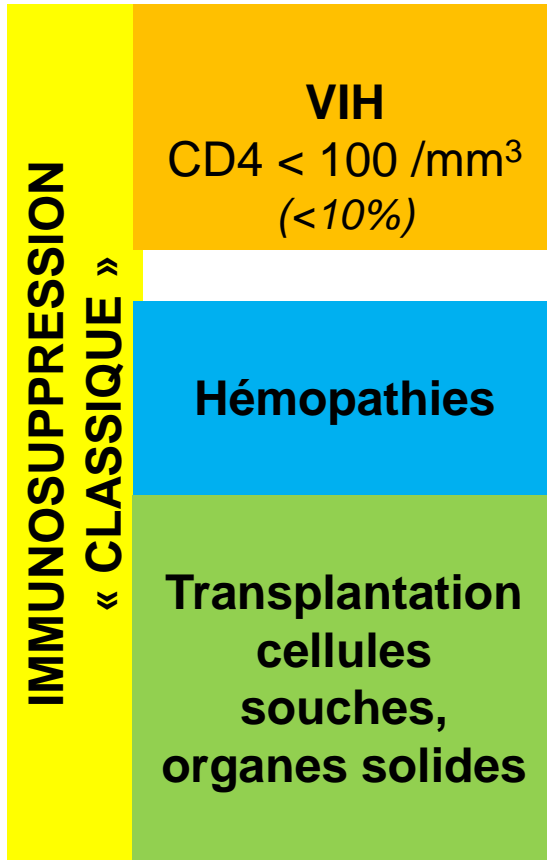
Age, days	Number of samples	Female (%)	Number of positive samples (%)	Undetermined samples	Number of negative samples (%)	Mean nOD (range)
0–29	115	47.8	53 (46.1 %)	5 (4.3 %)	57 (49.6 %)	1.16 (0.26–7.70)
30–59	130	44.6	82 (63.1 %)	7 (5.4 %)	41 (31.5 %)	2.04 (0.21–8.54)
60–89	105	47.6	81 (77.1 %)	1 (0.1 %)	23 (21.8 %)	2.27 (0.26–11.0)
90–119	109	47.7	72 (66.1 %)	6 (5.5 %)	31 (28.4 %)	1.95 (0.24–12.67)
120–179 (6 months)	105	48.6	76 (72.4 %)	3 (2.9 %)	26 (24.7 %)	2.08 (0.50–7.78)
180–269	116	51.7	86 (74.1 %)	6 (5.2 %)	24 (20.7 %)	2.07 (0.29–15.59)
270–364 (12 months)	83	53.0	67 (80.7 %)	1 (1.2 %)	15 (18.1 %)	2.49 (0.51–7.01)
365–719 (24 months)	135	42.2	116 (85.9 %)	7 (5.2 %)	12 (8.9 %)	2.76 (0.22–9.12)
>720 (36 months)	83	50.6	71 (85.5 %)	3 (3.6 %)	9 (10.9 %)	2.89 (0.39–9.70)
Tot	981	47.2	704 (71.8 %)	39 (4.0 %)	238 (24.3 %)	2.15 (0.21–15.59)

981 serum samples collected from 644 Italian infants of different ages (1 day to 3 years old)

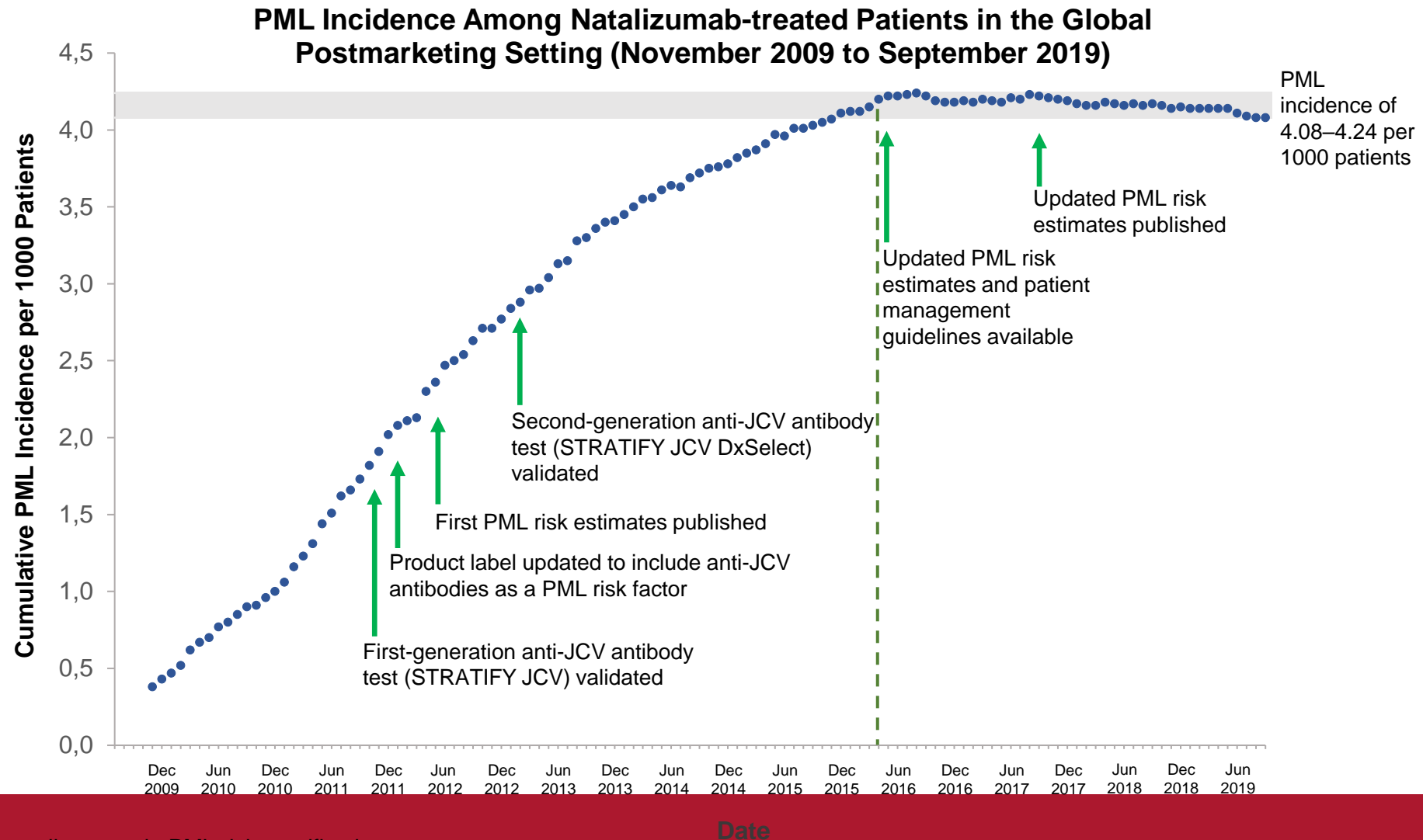
J. Neurol. 2017 Feb;23(1):99-105.

Terrain

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



Global Postmarketing Natalizumab PML Incidence Over Time

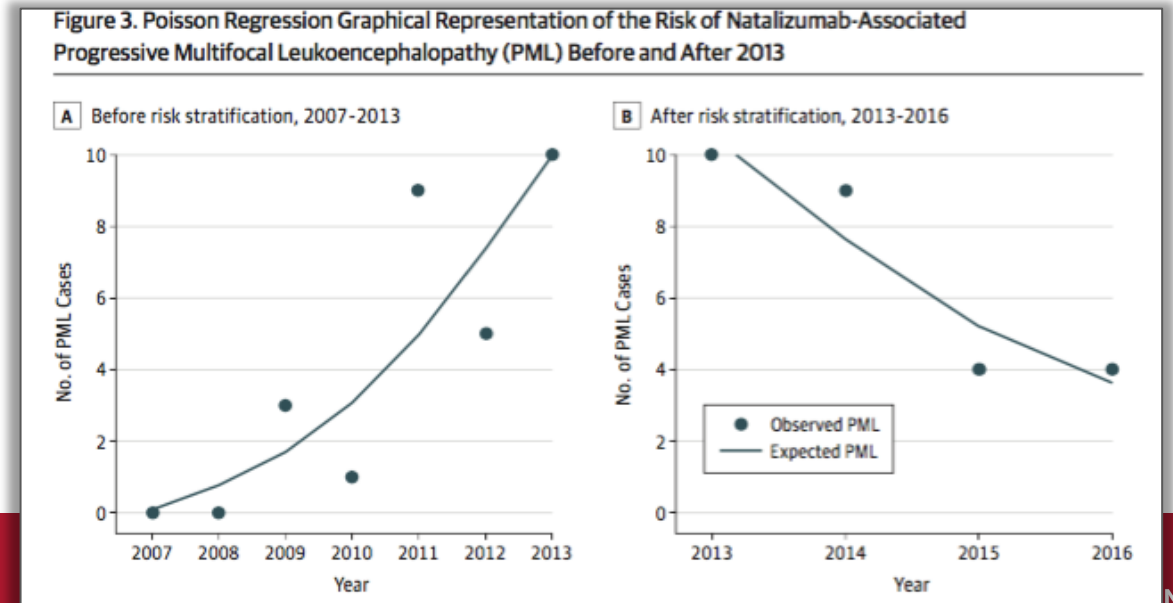


Green arrows show key milestones in PML risk stratification.

The dashed line marks April 2016, when PML incidence appeared to stabilize.

Risque de LEMP sous natalizumab

- Risque d'environ de 4/1000
- Meilleure connaissance du risque grâce à la sérologie JC, *index value* et la stratification du risque
- 6318 patients exposés au NZ : 45 cas confirmés de LEMP chez 22.414 patient-années
- Taux d'incidence de 2007 à 2016 : 2.00 (95% CI, 1.46-2.69) pour 1000 patient-années
- 2007-2013 : **augmentation incidence de 45,3%** (IRR, 1.45; 95% CI, 1.15-1.83; $P = .001$) chaque année
- 2013-2016 : **diminution incidence de 23%** (IRR, 0.77; 95% CI, 0.61-0.97; $P = .03$) chaque année



PML Update

- As of March 2, 2020, the global overall incidence of PML in natalizumab-treated patients is: 3.99 per 1000 patients (95% CI 3.73 to 4.27 per 1000 patients)
- As of March 2, 2020, there have been 832 confirmed PML cases (829 MS, 3 CD), (230 US, 515 EEA, 87 ROW)
 - 76% of patients were alive with varying levels of disability*
- As of March 2, 2020, the duration of natalizumab dosing prior to PML diagnosis ranged from 8 to 148 doses
 - Mean duration of natalizumab dosing at time of PML diagnosis was approximately 51 months

EEA=European Economic Area (EU member states, Iceland, Liechtenstein, Norway); CD=Crohn's Disease

*Based on follow-up data for at least 6 months after PML diagnosis. Biogen, data on file.

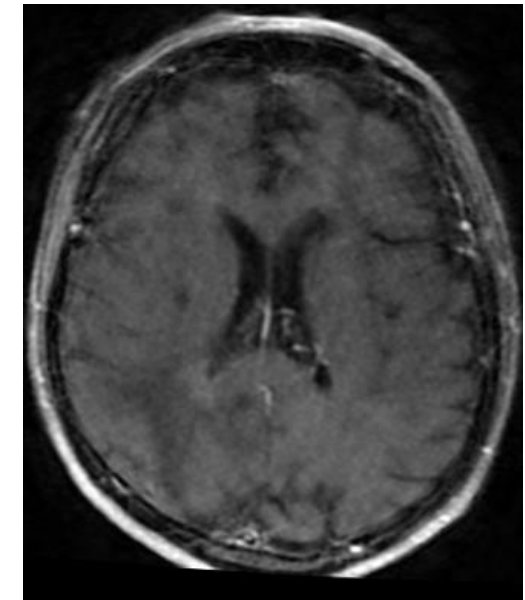
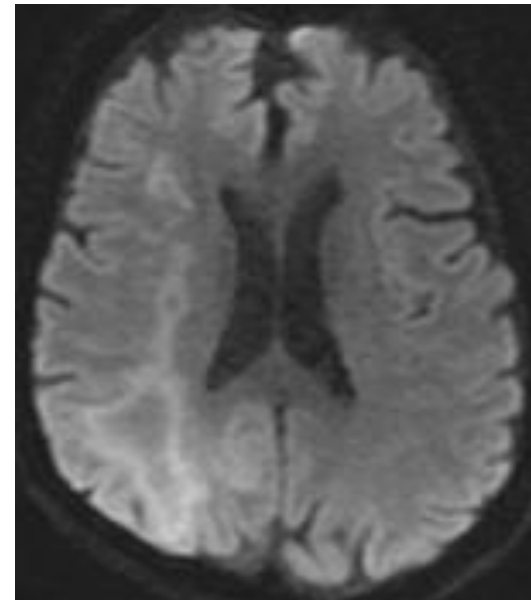
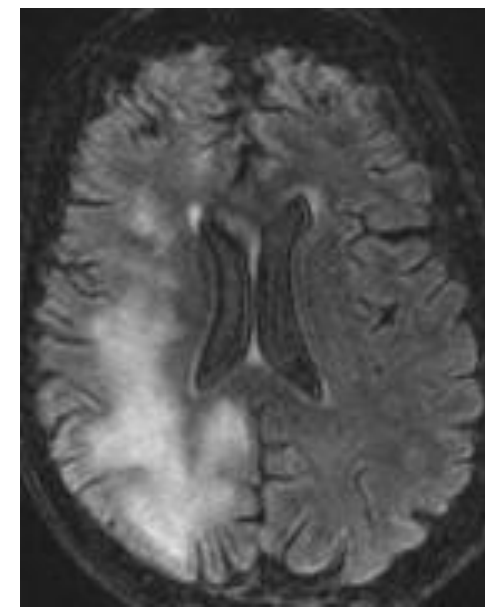
Diagnostic clinique



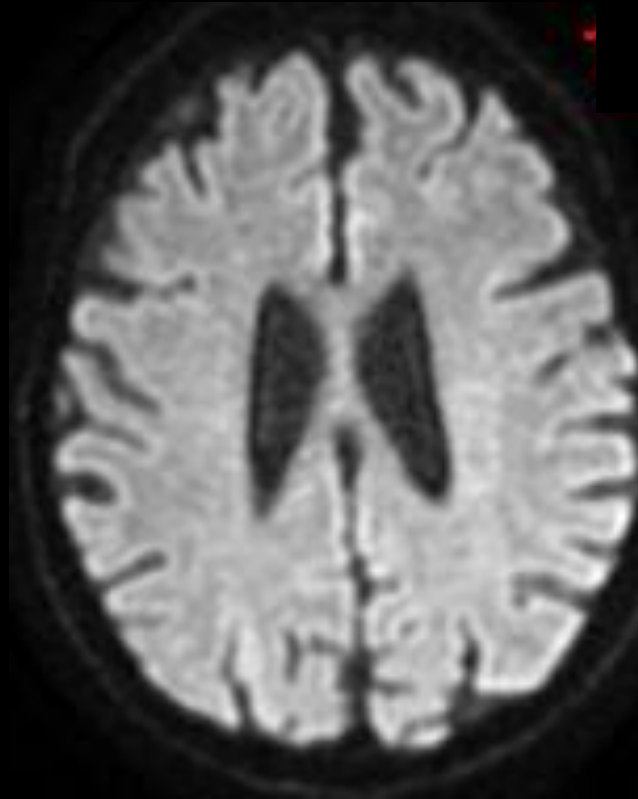
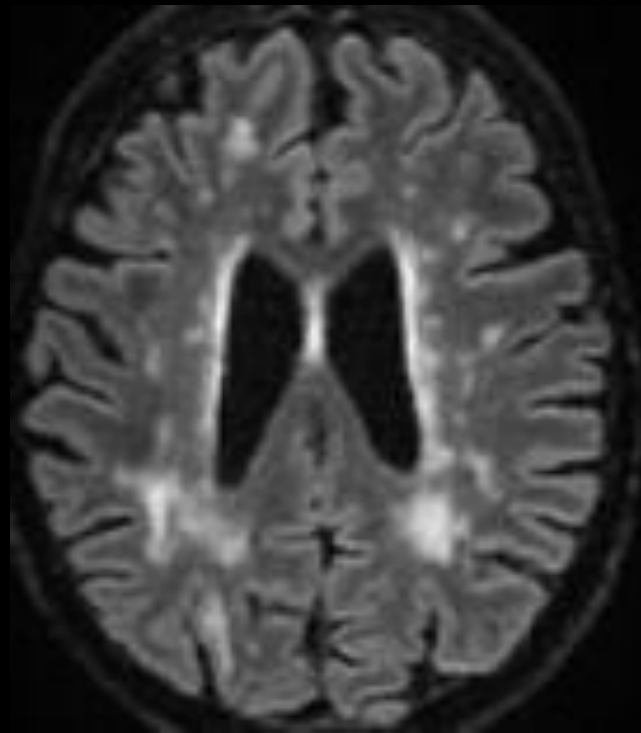
- **Symptômes peu spécifiques !**
- Apparition de **troubles neurologiques hémisphériques progressifs** (quelques semaines à mois)
 - **Hémi-parésie**
 - Hémianopsie latérale homonyme
 - **Troubles du langage**
 - Atteinte dysexécutive
 - **Vertiges**
 - **Cécité corticale**
- Pas d'atteinte de la moelle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

Diagnostic radiologique: IRM cérébrale

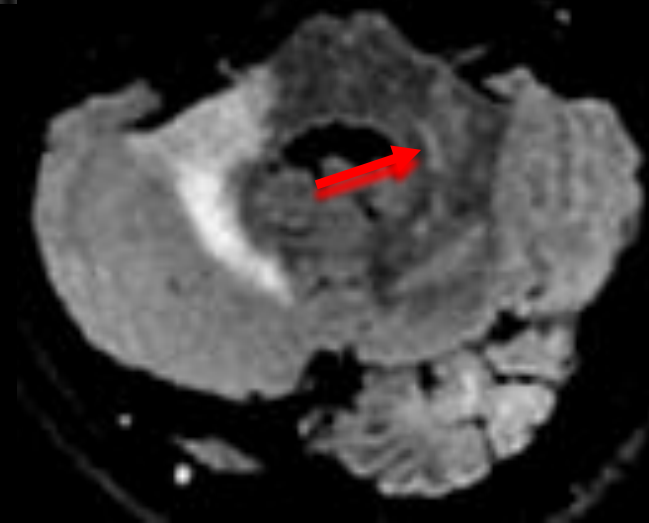
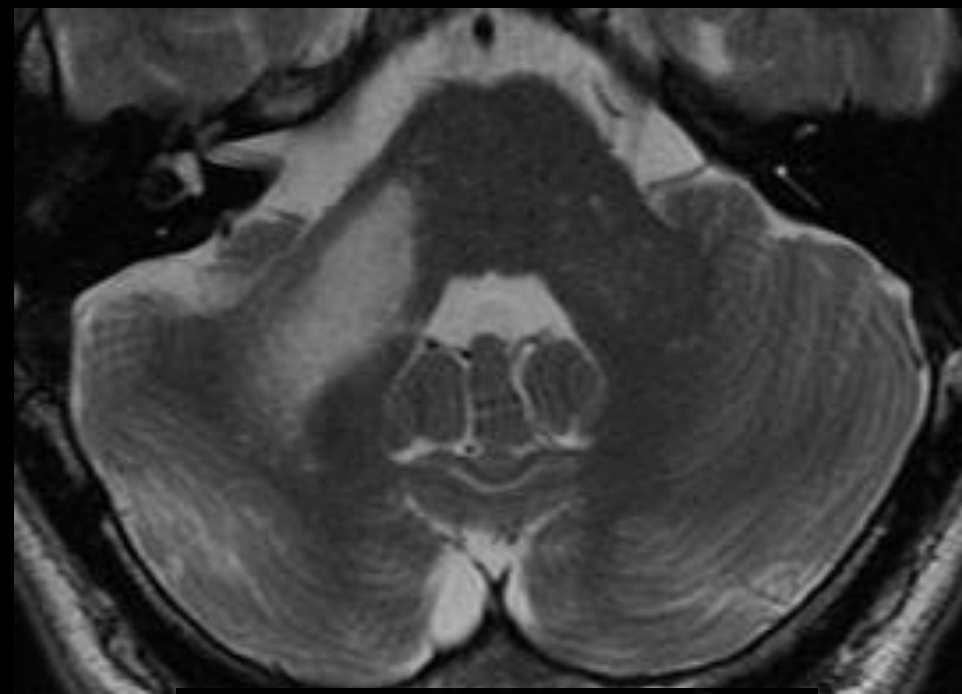
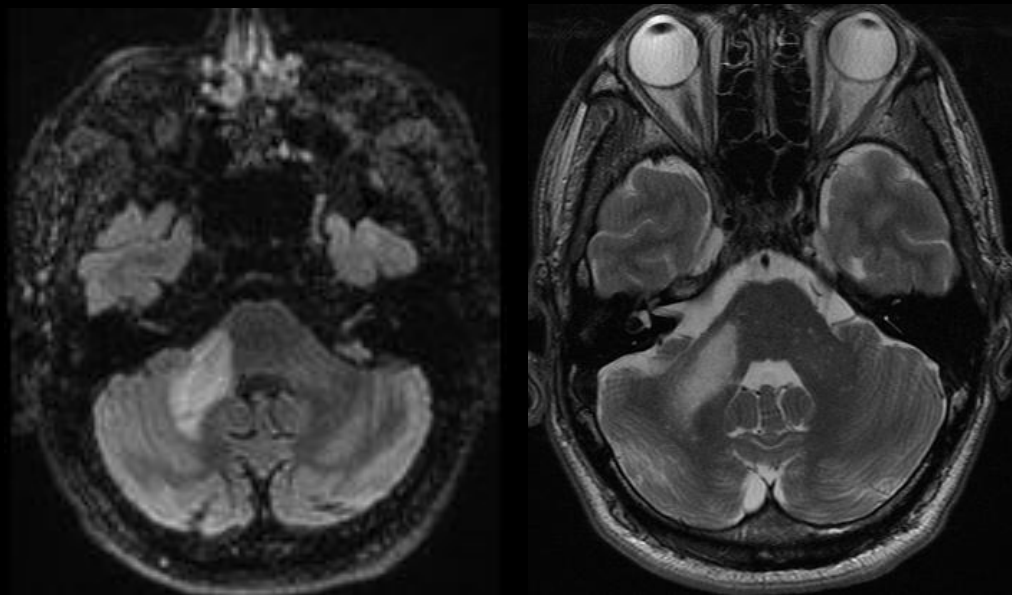
- Lésions de la substance blanche (SB) bilatérales et asymétriques
- Atteinte des fibres en U
- Front de démyélinisation avec restriction d'ADC en périphérie,
- Hyposignal T1
- Pas d'effet de masse
- Pas/peu de prise de contraste



Présentations typiques



Présentations typiques

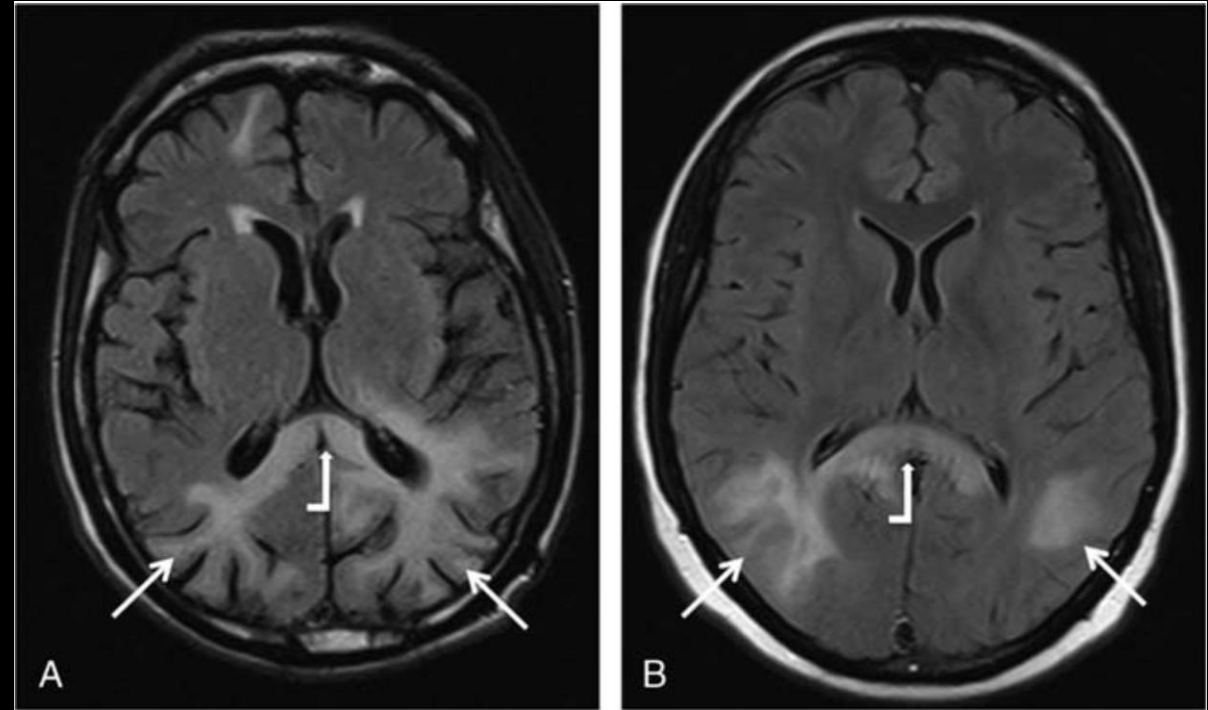
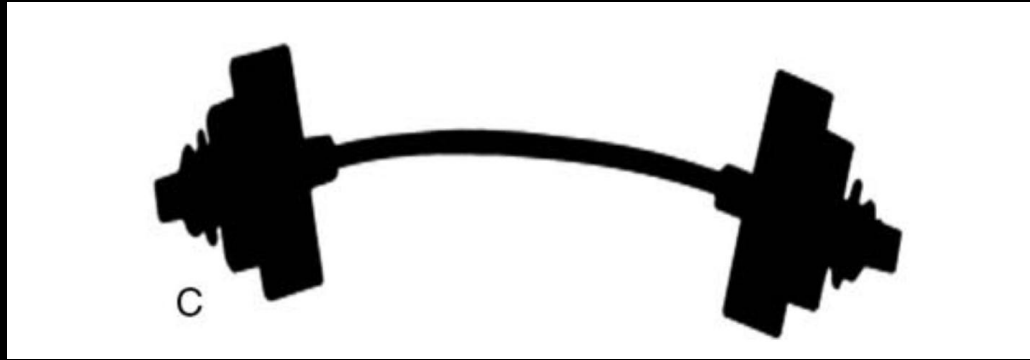


Milky Way Sign



- Lésions microkystiques en hyperT2, multiples, pouvant être à distance de la lésion principale
- Présymptomatiques ++
- Prise de contraste ?

Barbell Sign



- Atteinte postérieure bilatérale avec atteinte non oedémateuse du splenium

Des différences selon l'étiologie ?



Progressive multifocal leukoencephalopathy: MRI findings in HIV-infected patients are closer to rituximab- than natalizumab-associated PML

Manel Alleg¹ • Morgane Solis² • Seyyid Baloglu¹ • François Cotton^{3,4} • Philippe Kerschen⁵ • Bertrand Bourre⁶ • Guido Ahle⁷ • Jean-Pierre Pruvo⁸ • Xavier Leclerc⁸ • Patrick Vermersch⁹ • Caroline Papeix¹⁰ • Élisabeth Maillart¹⁰ • Caroline Houillier¹¹ • Cécile Moluçon Chabrot¹² • Béatrice Claise¹² • Sandra Malak¹³ • Guillaume Martin-Blondel^{14,15} • Fabrice Bonneville¹⁶ • Alexis Caulier¹⁷ • Jean-Pierre Marolleau¹⁷ • Jérôme Tamburini Bonnefoy¹⁸ • Philippe Agape¹⁹ • Céline Kennel²⁰ • Xavier Roussel²¹ • Adrien Chauchet²¹ • Jérôme De Seze²² • Samira Fafi-Kremer² • Stéphane Kremer^{1,23}

VIIH + immunodéprimés (rapport CD4/CD8) :
proche rituximab

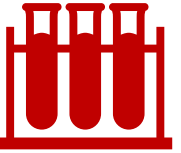
Natalizumab: Milky way, cortex plus souvent atteint et plus souvent rehaussé

VIIH et Rituximab: prise de contraste rare ++

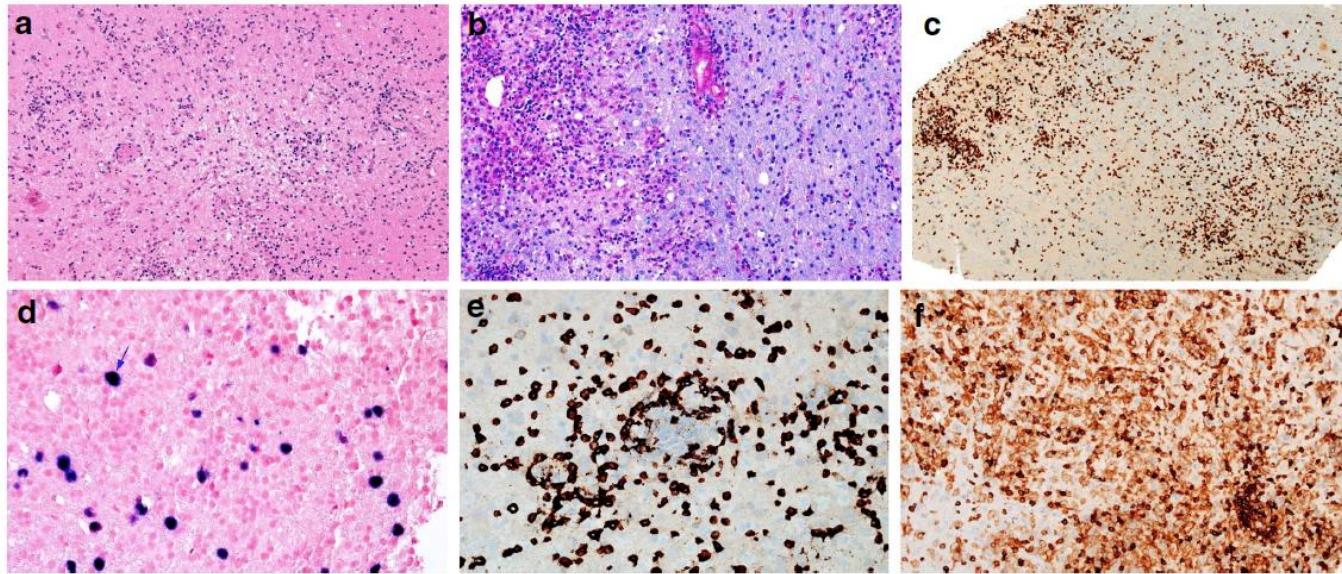
VIIH: localisation infra-tentorielle plus fréquente

T2* ne permet pas de différencier les trois groupes

Diagnostic virologique



- **PCR JCV dans le liquide céphalorachidien**
 - Formule et biochimie du LCR souvent quasi-normale ou normale !
- **Biopsie cérébrale** pour PCR et anatomopathologie si PCR négative et suspicion forte



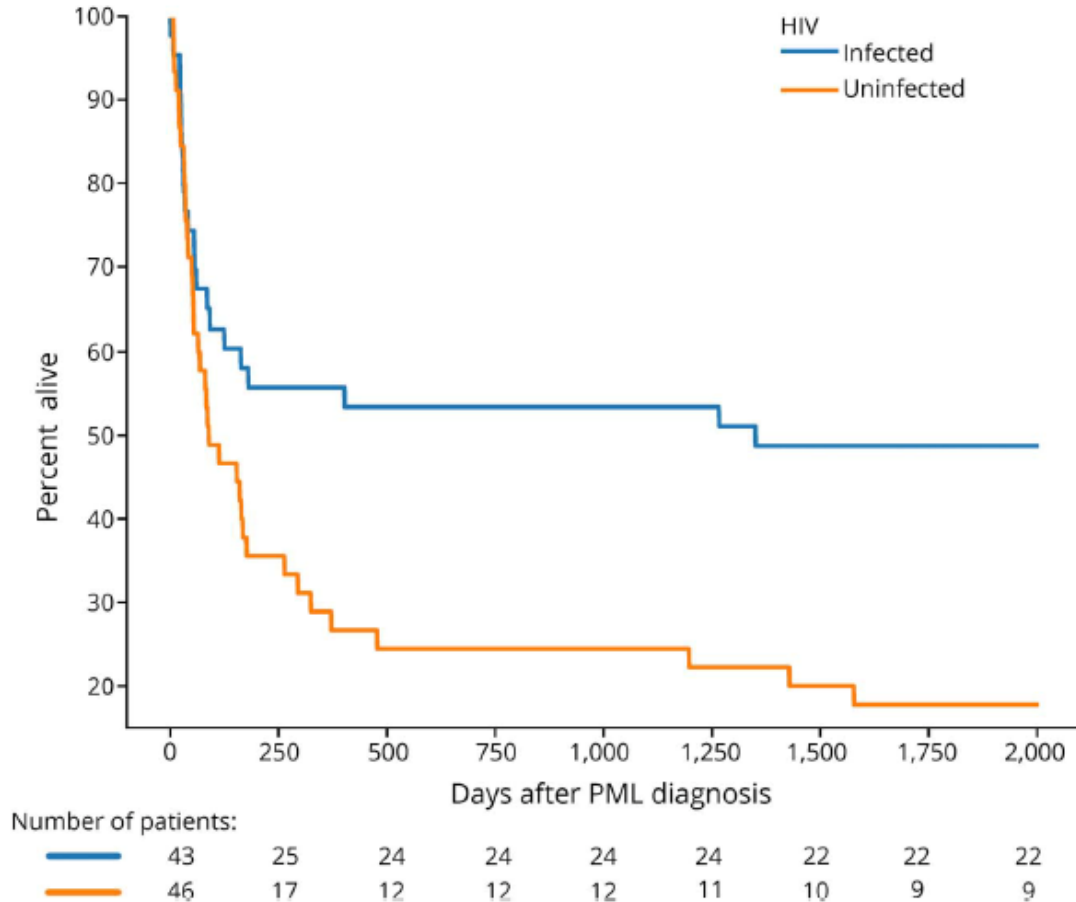
Brew et al., Nat Rev Neurol 2010

Mathon et al., Eur J Int Med 2020 (biopsies cérébrales)

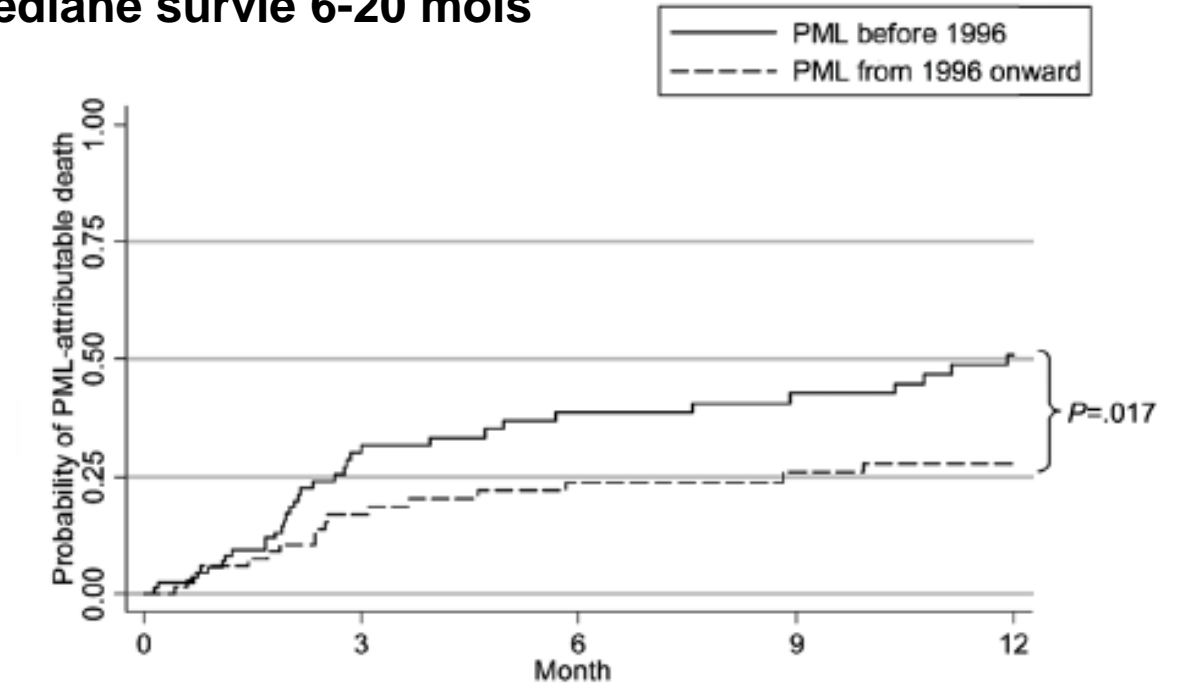
Hoang et al., J Neurovirol 2019

Pronostic

- Meilleur dans le VIH que dans les autres causes d'immunodépressions
- En amélioration dans le VIH depuis la HAART
- Sans restauration de l'immunité, décès en quelques semaines à mois



Médiane survie 6-20 mois



No. of patients	0	3	6	9	12
At risk	159	94	74	66	61
Death	-	35	8	3	5
Censored	-	30	12	5	-

Traitements



- **Traitements spécifiques**

- Cidofovir
- Mefloquine
- Mirtazapine
- Citalopram
- ...

Aucun effet

- **Traitements symptomatiques**

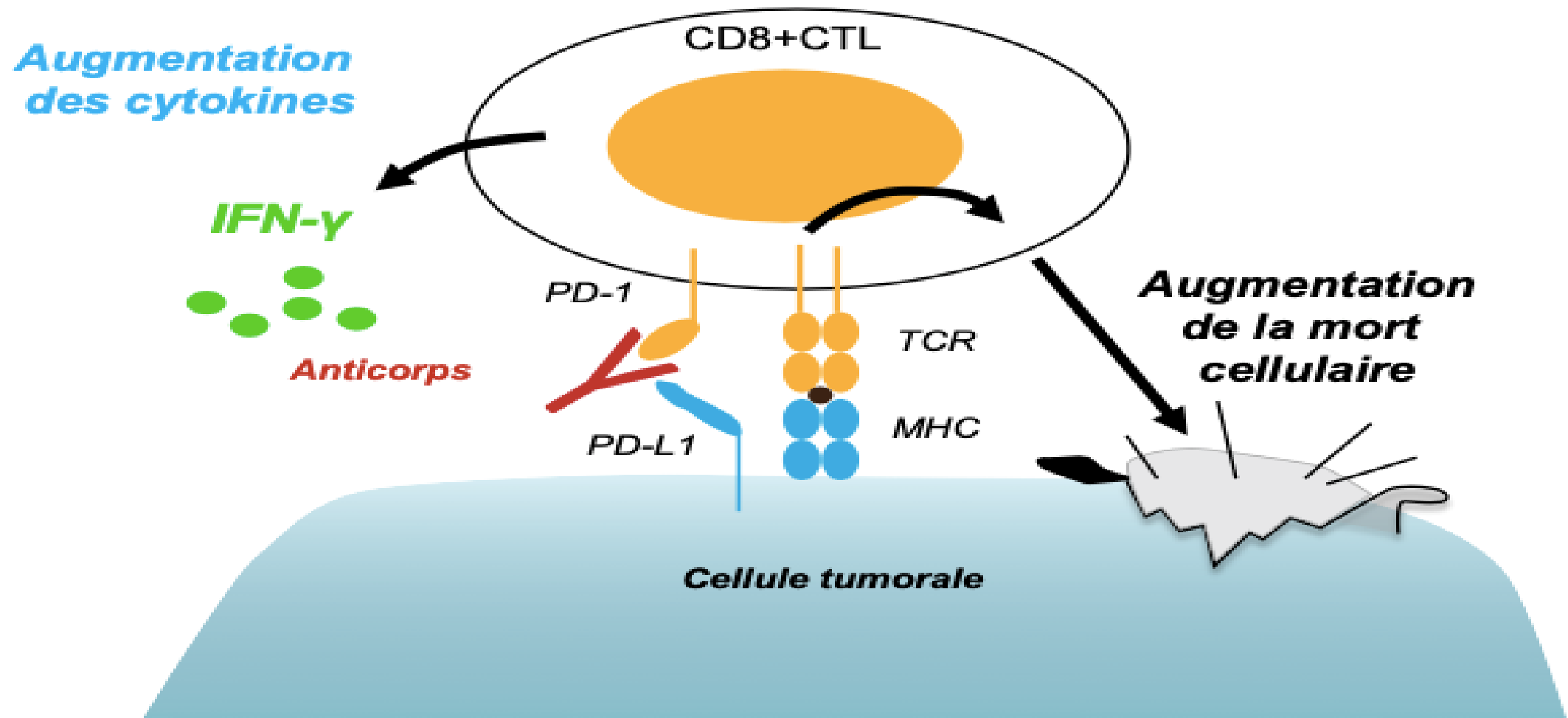
- **Highly active antiretroviral therapy** si VIH
- **Échanges plasmatiques (EP)** (élimination du médicament responsable si échangeable)
- Réinjection de lymphocytes du donneur si allogreffe
- Allo-lymphocytes T dirigés contre le JCV

- Interleukine (IL)-2, IL-7, ...

- ***Inhibiteurs de check-points ?***

**Seul traitement efficace :
Restaurer l'immunité**

Le blocage de PD-1 ou PD-L1 stimule la réponse immune anti-tumorale



Nivolumab / Pembrolizumab

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

CORRESPONDENCE

Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab

TO THE EDITOR: Pathogens such as JC virus (JCV), the cause of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), can exploit inhibitory pathways for immune evasion. Immune checkpoint blockade represents a potential treatment for patients with PML by reversing T-cell exhaustion, a state of cell dysfunction that is associated with reduced effector function.¹ We used the immune checkpoint inhibitor nivolumab to treat a patient with PML.

A 60-year-old woman with no history of immunosuppression or infection presented with progressive memory impairment, speech disturbances, apraxia, and central facial palsy on the right side. Magnetic resonance imaging (MRI) of the head revealed white-matter lesions in the left frontal lobe that were hyperintense on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequencing and hypointense on T₂-weighted sequencing.

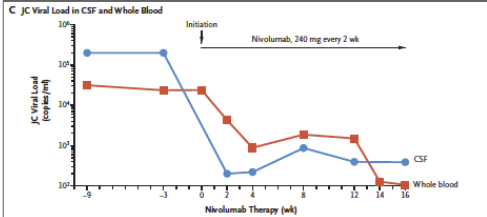
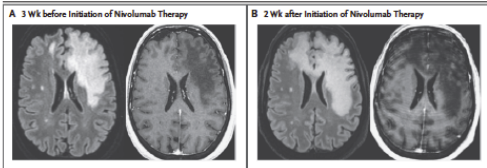
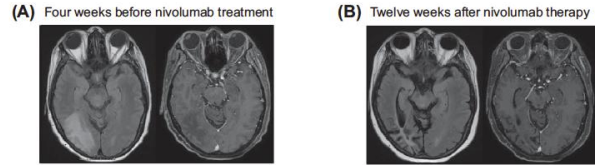


Figure 1. MRI of the Head and Virologic Monitoring during Nivolumab Treatment. Shown are sequential MRI scans of the head performed 3 weeks before the initiation of nivolumab therapy (Panel A) and 2 weeks after therapy was started (Panel B). Images on the left side in each panel are from fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequencing, and those on the right side are from T₂-weighted sequencing. Panel C shows the JC viral load in cerebrospinal fluid (CSF) and whole blood over time.

bjh correspondence

Postallogeneic transplantation progressive multifocal leukoencephalopathy successfully treated by nivolumab



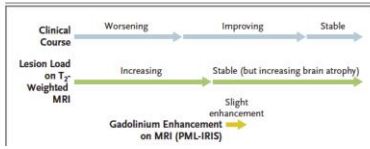
Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Pembrolizumab

TO THE EDITOR: We describe a patient with progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) who had clinical stabilization and no progression as assessed on magnetic resonance imaging (MRI) as a result of treatment with pembrolizumab, an immune checkpoint inhibitor. The patient had variable immunodeficiency complicat-

ed by diffuse large B-cell lymphoma, which was treated with chemotherapy and rituximab before the manifestation of PML.

In November 2017, the patient began having difficulty with concentration and had aphasia, apraxia, amnesia, and gait ataxia. MRI revealed multiple lesions in the cerebral white matter that were hyperintense on T₂-weighted sequencing (Fig. S1A in the Supplementary Appendix, available with the full text of this letter at NEJM.org). Polymerase-chain-reaction analysis of the cerebrospinal fluid (CSF) detected 1150 DNA copies of JC virus (JCV) per milliliter (Fig. 1). The total T-cell count at that time was 103 per cubic millimeter, and the CD4 count was 46 per cubic millimeter.

The poor prognosis of patients with PML when the disease is associated with an underlying he-



Journal of NeuroVirology
https://doi.org/10.1007/s13365-019-00738-x

CASE REPORT

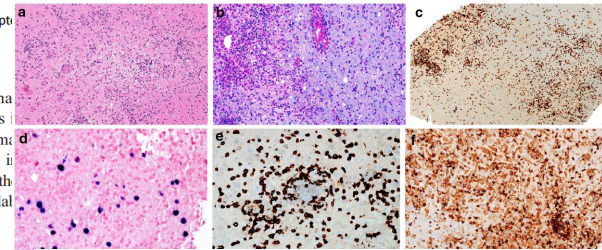
Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab

Ethan Hoang¹ · Nancy L. Bartlett² · Manu S. Goyal^{1,3} · Robert E. Schmidt⁴ · David B. Clifford¹

Received: 5 January 2019 / Revised: 13 February 2019 / Accepted: 13 February 2019
© Journal of NeuroVirology, Inc. 2019

Abstract

Therapy for progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is not available for JC virus. Immune reconstitution has not been possible in PML patients with hematologic malignancy. Immune checkpoint inhibitor nivolumab appears to have stimulated immune reconstitution in a patient with PML and hematologic malignancy. This report supports further evaluation of other immune reconstitution options that are not available.



CASE STUDY

Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with a lymphoproliferative disorder treated with pembrolizumab

Alex Holmes^{1,2} · Tom Wellings^{2,3} · Oliver Walsh⁴ · Philip Rowlings^{1,2}

Progressive multifocal leukoencephalopathy associated with a lymphoproliferative disorder treated with pembrolizumab

Alex Holmes^{1,2} · Tom Wellings^{2,3} · Oliver Walsh⁴ · Philip Rowlings^{1,2}

Neurological Sciences
https://doi.org/10.1007/s10072-020-04582-4

LETTER TO THE EDITOR

Clinical and magnetic resonance imaging monitoring in progressive multifocal leukoencephalopathy treated with pembrolizumab: a case report

Jakob Stögbauer¹ · Walter Schulz-Schaeffer² · Ruben Mühl-Benninghaus³ · Piergiorgio Lochner¹

Open Forum Infectious Diseases

BRIEF REPORT

Sustained Response and Rationale of Programmed Cell Death-1-Targeting for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Alexandra Audemard-Verges^{1,2} · Jacques Gasnault^{1,2} · Maxime Faisant² · Marie-Catherine Enesse¹ · Nicolas Martin-Silva¹ · Mado Serra² · Luc Fourmeau² · Jonathan Routemy¹ · Gwenola Maigne¹ · Hubert de Boysson¹ · Alexis Ruet¹ · Astrid Vahret¹ · Françoise Chapon¹ · Guillaume Martin-Blondel¹ and Achille Aouba¹

possibilities for disease control, eg, recombinant interleukin-7 or specific T-cell adoptive therapy [7, 8].

Nivolumab, a fully human immunoglobulin (IgG4 anti-programmed cell death-1 (PD-1) immune checkpoint inhibitor antibody, selectively blocks the interaction of the PD-1 receptor with its ligand (PD-L1) by disrupting the negative signal that downregulates T-cell activation and proliferation. Programmed cell death-1 pathway blockade has obtained improvements of overall and progression-free survival rates for increasing num-

Uzunov et al. BJH 2019 ; Walter et al. NEJM 2019 ; Rauer et al. NEJM 2019 ; Audemard-Verges et al. Open F Inf Dis 2019 ; Hoang et al., J Neurovirol 2019 ; Stögbauer, J Neurol Sci 2020 ; Grasslet et al. ; Holmes et al. J Neurovirol 2020 ; Goereci et al. Eur J Neurol 2020



Nivolumab / Pembrolizumab

RESEARCH LETTERS

Dr. Szablewski is a CDC Epidemic Intelligence Service officer at the Georgia Department of Public Health, Atlanta, GA. Her primary interest is acute disease epidemiology.

References

1. Centers for Disease Control. Psittacosis at a turkey processing plant—North Carolina, 1989. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1990;39:460–1, 467–9.
2. Hedberg K, White KE, Forfang JC, Korlath JA, Friendshuh KA, Hedberg CW, et al. An outbreak of psittacosis in Minnesota turkey industry workers: implications for modes of transmission and control. *Am J Epidemiol.* 1989;130:569–77. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115371>

Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Transplant Recipients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Chloé Medrano, François Vergez, Catherine Mengelle, Stanislas Faguer, Nassim Kamar, Arnaud Del Bello

hydrocortisone (30 mg/d) for hypocorticism; 110 mg/d starting in March 2017). At admission, corticosteroid therapy was increased to 40 mg/d of methylprednisolone to treat hyperalgesic spine locations.

Three weeks later, progressive hemiparesis developed on the left side of his body. Magnetic resonance imaging of the brain showed multiple nonenhancing lesions that were suggestive of PML (Figure). Analysis of cerebrospinal fluid showed identical concentrations of leukocytes and erythrocytes (1 cell/mm³). PCR analyses of showed a JCV concen-

RESEARCH LETTERS

Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Treatment with Nivolumab

Martin Martinot, Guido Ahle, Inesa Petrosyan, Camille Martinez, Dragos M. Gorun, Mahsa Mohseni-Zadeh, Samira Fafi-Kremer, Martine Tebacher-Alt

3 cas rapportés avec aggravation chez des patients transplantés

1 cas rapporté de survenue sous Nivolumab
4 cas non publiés dans bases de pharmacovigilance

Medrano et al., *Emerg Inf Dis* 2019

Martinot et al., *Emerg Inf Dis* 2018

Pembrolizumab



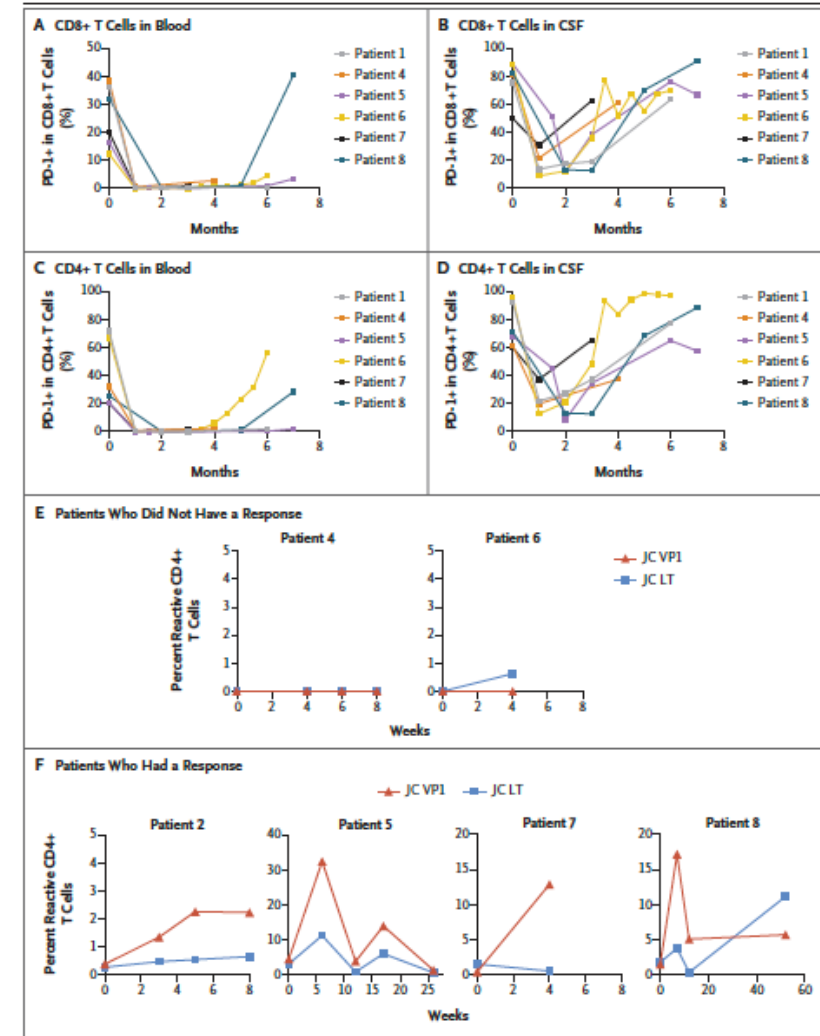
Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Irene Cortese, M.D., Pawel Muranski, M.D., Yoshimi Enose-Akahata, Ph.D., Seung-Kwon Ha, D.V.M., Ph.D., Bryan Smith, M.D., MariaChiara Monaco, Ph.D., Caroline Ryschkewitsch, B.S., Eugene O. Major, Ph.D., Joan Ohayon, M.S.N., Matthew K. Schindler, M.D., Ph.D., Erin Beck, M.D., Ph.D., Lauren B. Reoma, M.D., Steve Jacobson, Ph.D., Daniel S. Reich, M.D., Ph.D., and Avindra Nath, M.D.

n=8

(4 hémopathies, 2 VIH, 2 lymphopénies idiopathiques dont 1 DICV)

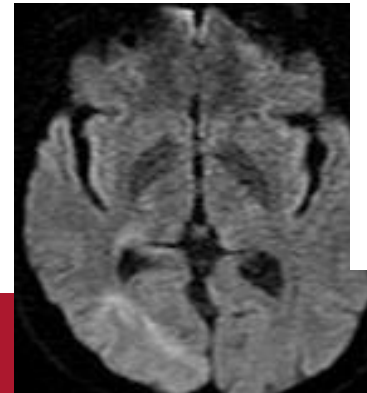
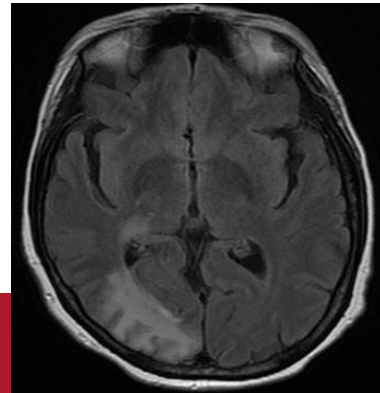
5 patients amélioration ou stabilisation (63%)



Expérience locale Pitié-Salpêtrière

	# Patient 1
BASELINE CHARACTERISTICS	
Age (years) /sex	49 /F
Past medical history	AML
Previous treatments	Allo-HSCT
CLINICAL FEATURES AT DIAGNOSIS	
Delay between onset of neurological symptoms and PML diagnosis (months)	1.5
PML symptoms	Left homonymous lateral hemianopsia, left upper-limb motor deficit
Modified Rankin score (range, 0-6)	3

	# Patient 1
COMPLEMENTARY EXPLORATION AT DIAGNOSIS	
Lymphocytes cell count	
T CD3 / CD4 / CD8 (/mm ³)	173 / 89 / 81
CD4/CD8 ratio (N=1.4-3.8)	1.09
B-cell (N=115-522/mm ³)	1
NK-cell (N=129-449/mm ³)	92
Cerebrospinal fluid	
Cellularity (/mm ³)	2
Protein level (g/L)	0.2
Glucose level (mmol/L)	3.5
JCV PCR (copies/mL)	+ (154)



ICI TREATMENT	
Substance	nivolumab
Delay between diagnosis and ICI administration (days)	30
Dosage	1 mg/kg for the first 2 infusions and then 3 mg/kg for the last infusion, every 2 weeks
Number of infusions	3
Adverse events	Yes (myositis)
OUTCOME	
Follow-up after first infusion of ICI (months)	33
Death (cause)	No
Clinical response	partial
Modified Rankin score (range, 0-6) at last follow-up	2
Virological response in the CSF (PCR negativation)	Yes
Radiological response on brain MRI	Reduction of disease activity followed by progressive atrophy



Nivolumab / Pembrolizumab

expérience locale Pitié-Salpêtrière



	# Patient 1	# Patient 2	# Patient 3	# Patient 4	# Patient 5	# Patient 6
BASELINE CHARACTERISTICS						
Age (years) /sex	49 /F	73 /M	52 /M	75 /M	71 /M	42 /F
Past medical history	AML	DLBCL	HIV, T-cell lymphoma	Follicular lymphoma	Myasthenia gravis	CVID, digestive tract granulomatosis
Previous treatments	Allo-HSCT	-	CHOEP, auto-HSCT	R-CHOP, bendamustine, lenalidomide	Corticosteroids, azathioprine, mycophenolate mofetil, rituximab	Corticosteroids
CLINICAL FEATURES AT DIAGNOSIS						
Delay between onset of neurological symptoms and PML diagnosis (months)	1.5	2.5	0.5	1.5	0.5	5
PML symptoms	Left homonymous lateral hemianopsia, left upper-limb motor deficit	Left hemiplegia	Intracranial hypertension with vomiting, cerebellar symptoms, dysarthria	Acute blindness, vestibular syndrome	Delirium, dysexecutive syndrome, apraxia	Left hemiparesia, tremor
Modified Rankin score (range, 0-6)	3	4	5	4	3	4

n=6

- 3 hémopathies,
- 1 VIH + hémopathie,
- 1 rituximab,
- 1 DICV

Nivolumab / Pembrolizumab

expérience locale Pitié-Salpêtrière



	# Patient 1	# Patient 2	# Patient 3	# Patient 4	# Patient 5	# Patient 6
COMPLEMENTARY EXPLORATION AT DIAGNOSIS						
Lymphocytes cell count						
T CD3 / CD4 / CD8 (/mm ³)	173 / 89 / 81	181 / 53 / 116	632 / 164 / 474	167 / 106 / 58	500 / 152 / 333	395 / 305 / 89
CD4/CD8 ratio (N=1.4-3.8)	1.09	0.45	0.34	1.82	0.45	3.42
B-cell (N=115-522/mm ³)	1	35	14	0	1	1
NK-cell (N=129-449/mm ³)	92	13	99	257	562	21
Cerebrospinal fluid						
Cellularity (/mm ³)	2	2	2	8	69	0
Protein level (g/L)	0.2	0.2	0.5	0.6	0.5	0.3
Glucose level (mmol/L)	3.5	5.5	3.3	3.7	3.4	2.9
JCV PCR (copies/mL)	+(154)	- *	+(457)	+(125,719)	+(110,686)	+(329)

Lymphocytes CD4 < 200/mm³ sauf 1 patient

Lymphocytes B < 50/mm³

PL peu pathologiques en dehors PCR JCV

Nivolumab / Pembrolizumab

expérience locale Pitié-Salpêtrière



ICI TREATMENT						
Substance	nivolumab	nivolumab	nivolumab	pembrolizumab	pembrolizumab	nivolumab
Delay between diagnosis and ICI administration (days)	30	15	21	14	12	1
Dosage	1 mg/kg for the first 2 infusions and then 3 mg/kg for the last infusion, every 2 weeks	3 mg/kg every 2 weeks	3 mg/kg	2 mg/kg	2 mg/kg, every 4 weeks	3 mg/kg#
Number of infusions	3	3	1	1	4	2#
Adverse events	Yes (myositis)	No	NA	No	No	Yes (colitis, hepatitis)
OUTCOME						
Follow-up after first infusion of ICI (months)	33	16	0.1	2	14	3
Death (cause)	No	No	Yes (PML)	Yes (PML)	No	Yes (PML)
Clinical response	partial	stabilization	NA	progression	progression	partial
Modified Rankin score (range, 0-6) at last follow-up	2	4	6	6	4	6
Virological response in the CSF (PCR negativation)	Yes	ND	NA	ND	No (stable)	No (stable)
Radiological response on brain MRI	Reduction of disease activity followed by progressive atrophy	Reduction of disease activity followed by progressive atrophy	Initial worsening followed by stabilization	Worsening	Reduction of disease activity followed at distance by worsening	Initial stabilization followed by worsening #

Nivolumab: n=4

Pembrolizumab: n=2

**3 patients
amélioration ou
stabilisation (50%)**

Roos-Weil et al., *JOON*, 2021

Nivolumab / Pembrolizumab

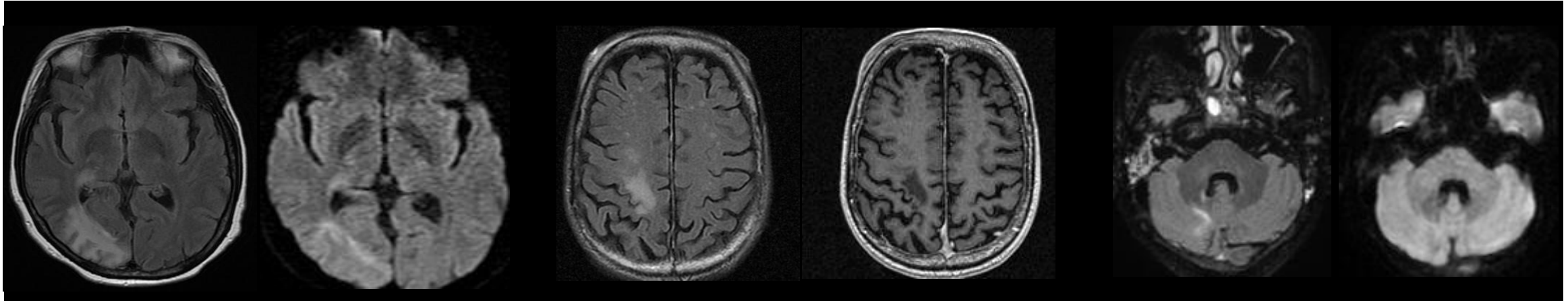
expérience locale Pitié-Salpêtrière



Patient 1

Patient 2

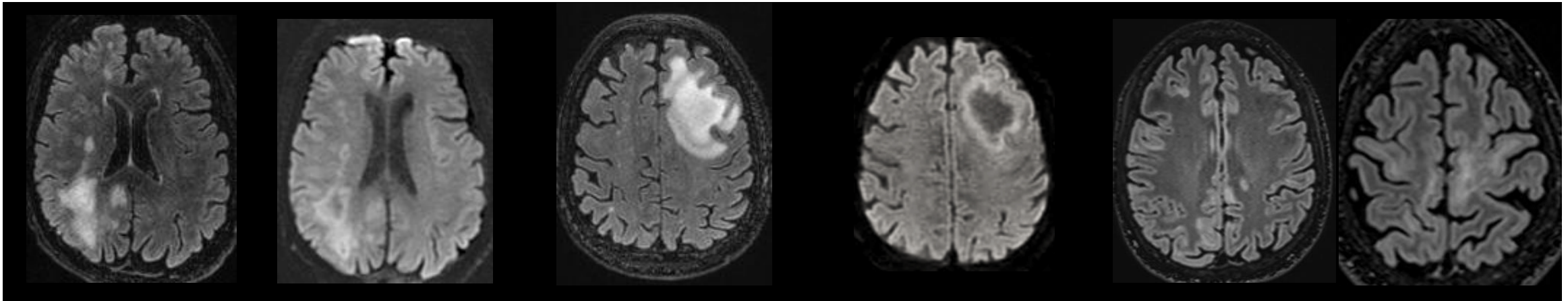
Patient 3



Patient 4

Patient 5

Patient 6



Roos-Weil et al., *JOON*, 2021

Comment faire pour avancer
dans la PAC de la LEMP ?

Ministère des solidarités et de la santé

Direction générale de l'offre de soins
Sous-direction du pilotage de la performance
des acteurs de l'offre de soins
Bureau innovation et recherche clinique (PF4)
Personne chargée du dossier : Laure MAILLANT
tél. : 01 40 56 79 30
mél. : DGOS-PF4@sante.gouv.fr

La ministre des solidarités et de la santé

à

Mesdames et Messieurs les directeurs généraux des
agences régionales de santé (pour diffusion)

Mesdames et Messieurs les directeurs
d'établissements de santé (pour mise en œuvre)

NOTE D'INFORMATION N° DGOS/PF4/2020/18 du 28 janvier 2020 relative aux programmes de recherche sur les soins et l'offre de soins pour l'année 2020.

Date d'application : immédiate

Classement thématique : Etablissements de santé

Inscrit pour information à l'ordre du jour du CNP du 20 décembre 2019 – N° 138

NOR : SSAH2002605N

Publiée au BO : OUI

Déposée sur le site circulaire.legifrance.gouv.fr : NON

Catégorie : Directives adressées par la ministre aux services chargés de leur application, sous réserve, le cas échéant, de l'examen particulier des situations individuelles.

Résumé : La présente note lance la campagne 2020 des appels à projets de recherche sur les soins et l'offre de soins. Ces appels à projets s'inscrivent dans les cinq programmes ministériels de recherche appliquée en santé couvrant les champs de la recherche translationnelle, clinique, médico-économique, organisationnelle et paramédicale. Les projets de recherche sélectionnés dans ce cadre ont pour objectif l'amélioration des prises en charge des patients et celle de la performance du système de soins.

Mots-clés : PRT – PHRC – PRME – PREPS – PHRIP – recherche appliquée en santé – recherche translationnelle – recherche clinique – recherche médico-économique – recherche organisationnelle – recherche paramédicale – innovation en santé – parcours de santé – performance du système de soins – soins primaires – psychiatrie – pédopsychiatrie – prévention en santé

Annexes :

Ces procédures sont précisées sur le site internet du ministère chargé de la santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/l-innovation-et-la-recherche-clinique/appels-a-projets/programmes-recherche>.

Les lettres d'intention des PHRC-N, PHRIP, PREPS et PRME doivent être déposées sur la plateforme INNOVARC (<https://solidarites-sante.gouv.fr/innovarc>) avant le :

10 mars 2020, 18h00

1. Objectifs

Le PHRC finance des projets de recherche dont les objectifs sont :

- la mesure de l'efficacité des technologies de santé. Dans cet objectif, les recherches prioritairement financées sont celles qui contribueront à l'obtention de recommandations de fort grade¹ ;
- l'évaluation de la sécurité, de la tolérance ou de la faisabilité de l'utilisation des technologies de santé chez l'Homme (par exemple : études de phase I et I/II, études de phase IV).

Les résultats des projets devront directement permettre une modification de la prise en charge des patients.

2. Eligibilité

Pour être éligibles, les projets doivent dès le stade de la lettre d'intention :

- justifier de l'impact direct des résultats attendus sur la prise en charge des patients ;
- démontrer que les méthodes de la recherche permettront d'obtenir des données apportant un haut niveau de preuve.

Les projets comportant un volet médico-économique sont éligibles uniquement dans le cadre d'études de phase III et si :

- l'objectif principal est de démontrer comparativement l'efficacité clinique de la technologie de santé ;
- l'objectif du volet médico-économique figure parmi les objectifs secondaires et évalue comparativement l'efficacité de la technologie de santé ;
- le volet médico-économique, rédigé par un économiste de la santé identifié dès le stade de la lettre d'intention, est conforme aux standards méthodologiques définis par la HAS (cf. Annexe V).

3. Les appels à projets du PHRC

Le PHRC se décline en trois appels à projets :

- le Programme Hospitalier de Recherche Clinique national (PHRC-N) ;
- le Programme Hospitalier de Recherche Clinique en cancérologie (PHRC-K) ;
- le Programme Hospitalier de Recherche Clinique inter-régional (PHRC-I).

Le PHRC-N concerne toutes les pathologies, à l'exception du cancer et des infections liées aux VIH, VHB et VHC ; le PHRC-K est dédié au cancer et le PHRC-I concerne toutes les pathologies, à l'exception des infections liées aux VIH, VHB et VHC.

3.1 Programme Hospitalier de Recherche Clinique National (PHRC-N)

Eligibilité

Afin de permettre une évaluation par des experts non francophones, les projets devront être rédigés en anglais² aux stades de la lettre d'intention et du dossier complet.

¹ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf

² A l'exception des annexes ou sections pour lesquelles l'usage du français s'impose (exemple : consentement à participer à une recherche).

Priorités thématiques

Les projets portant sur les 3 priorités thématiques définies dans le corps de la note feront l'objet d'un classement spécifique. Le financement dédié à chacune de ces thématiques prioritaires sera défini en fonction du nombre et de la qualité des projets déposés.

Pour toute demande d'informations, s'adresser à DGOS-PHRC@sante.gouv.fr.

Contact avec URC

Formulaire INNOVARC
Lettre d'intention

Dépôt octobre 2019

Project title (eng)
Acronym [15 characters max without any space]
First submission to DGOS calls for proposals? yes

First name and name of the coordinator [+ town, hospital, email, tel, speciality]	Pr. Valérie POURCHER
Previous grants in the frame of DGOS calls [list with : year, ref number, progress [list]]	No
Physician / Midwife / Dental practitioner / Biologist / Nurse, other paramedical [tick]	No
Affiliated institution responsible for the budget from the ministry of health	
Research Domain [list of keywords] / Oncology [tick] [if oncology, organ, tumor, location]	
Priority thematic Primary care [tick] / Mental health or psychiatry [tick] / Child psychiatry [tick] / Preventive health [tick] / Others [tick]	Infection
Name of the methodologist (+ tel + email)	Pr Florence TUBACH, 01 42 16 05 88, florence.tubach@aphp.fr
Name of the economist (if any) (+ tel + email)	
Organization responsible for project management	Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'APHP (CEPHEPI) 47/83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS
Organization responsible for quality assurance	Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'APHP (CEPHEPI) 47/83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS and Délégation à la recherche Clinique et l'innovation de l'APHP (DRCI) Hôpital Saint Louis
Organization responsible for data management and statistics	Centre de Pharmaco-épidémiologie de l'APHP (CEPHEPI) 47/83 boulevard de l'Hôpital

Acceptation LI mars 2020

Protocole complet

- En anglais
- Aide +++URC pour méthodologie et budget
- Identifier les centres recruteurs
- Faisabilité

- Soumission portail Innovarc

Acceptation PHRC Penalty

Réglementaire commence

- Comité éthique
- Contrats centres
- Procédures avec DRCI
- Création eCRF
- Test eCRF

Comment recruter ?

- Centres intéressés
- Correspondants habituels
- RCP JC nationale

Début réel

Février 2025

Conclusion

- **Pathologie à évoquer facilement chez le patient immunodéprimé**
- Intérêt de l'imagerie cérébrale **IRM !!!**
- Parfois savoir **recourir à la biopsie cérébrale si la PCR est négative dans le LCR** et que la suspicion est forte
- Un espoir de traitement avec les inhibiteurs de check-point



essai PENALTY (LI-PHRC2020)

Pembrolizumab in progressive multifocal leukoencephalopathy

Pr Valérie Pourcher valerie.martinez@aphp.fr ;
 Pr Damien Roos-Weil damien.roosweil@aphp.fr ;
 Pr Nicolas Weiss nicolas.weiss@aphp.fr

Dr Natalia Shor natalia.shor@aphp.fr