

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES DANS LA LEMP
&
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'IRIS

Travail de fin d'études présenté par
David Aktan (s152108)
en vue de l'obtention du grade
académique de Médecin

1. TABLE DES MATIÈRES

1. Table des matières	2
2. Résumé	3
3. Introduction	4
4. Présentation du cas	4
5. Discussion	5
5.1. La chimiothérapie par obinutuzumab et chlorambucil	5
5.2. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)	5
5.3. La voie PD-1/PD-L1	6
5.4. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immune (IRIS).....	7
5.5. Le cas particulier de la LEMP-IRIS	8
6. Conclusion	8
7. Bibliographie	9
8. Liste d'Annexes	11
9. Annexes	12
10.Remerciements	16

2. RÉSUMÉ

In the last few years, the emergence of immune therapies and chemotherapies have become crowned with success in treating several diseases such as cancer or auto-immune conditions, but it also implies a notion of immunosuppression, which can lead to opportunistic infections. One of them, the Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) caused by the JC virus, remains without a curative treatment.

Nevertheless, therapeutic trials have shown that immune checkpoints inhibitors can lead to a decrease in viral load, but it sadly has a major issue : the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS), which worsen the symptoms...

Ces dernières années, l'émergence des nouveaux traitements immunitaires et chimiothérapies a permis une lutte plus efficace contre certains cancers et maladies auto-immunes, mais la notion d'immunosuppression qui en découle peut mener à la survenue d'infections opportunistes notamment. Parmi celles-ci, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), causée par le virus JC, reste sans traitement curatif.

Néanmoins, des essais thérapeutiques ont montré que les inhibiteurs des points de contrôle (checkpoints) immunitaires pouvaient réduire la charge virale, mais ils induisent une complication majeure : le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS), qui aggrave les symptômes...

Mots-clés :

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) — Syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS) — Inhibiteurs des points de contrôle immunitaire — Atézolizumab — Infection opportuniste — Virus JC.

3. INTRODUCTION

A l'heure actuelle, la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), une infection opportuniste par le virus JC survenant chez des individus immunodéprimés, demeure sans traitement curatif^{1,2}. Les recherches quant à la physiopathologie montrent une induction par le virus des acteurs de la voie PD-1/PD-L1, qui figurent parmi les points de contrôle du système immunitaire³.

Ainsi, les lymphocytes T deviendraient moins actifs par détournement de cette voie ; ce faisant, l'hôte est démuné face à cette infection qui se chronicise⁴...

Dès lors, de nombreux chercheurs se sont intéressés à l'efficacité des inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, comme l'atézolizumab ou le pembrolizumab, dans la restauration de la clairance virale par le système immunitaire. Néanmoins, le nombre de patients est limité et ces essais thérapeutiques aboutissent souvent à la survenue d'un phénomène inflammatoire exagéré, l'IRIS. La physiopathologie et les options thérapeutiques face à cet orage immunitaire restent débattues^{3,5,6}.

Nous décrivons ici un cas d'IRIS survenant chez une patiente traitée par atézolizumab pour une LEMP, elle-même liée à une cure de chimiothérapie pour une leucémie lymphoïde chronique (LLC).

4. PRÉSENTATION DU CAS

La patiente, une femme âgée de 77 ans, est admise aux urgences de l'hôpital pour des douleurs importantes au niveau de la hanche gauche. L'inspection révèle de nombreux hématomes, suggérant une probable chute. Le bilan iconographique révèle une fracture de la tête fémorale.

Parmi les antécédents médico-chirurgicaux, nous retenons surtout une **leucémie lymphoïde chronique évolutive**, traitée un an auparavant par 6 cures d'obinutuzumab et chlorambucil.

En outre, la patiente avait été hospitalisée quelques jours en gériatrie avant son admission, suite à la découverte d'un syndrome cérébelleux (avec dysarthrie, ataxie à la marche et dysmétrie).

L'exploration neurologique a permis la mise en évidence de lésions, à l'IRM, suggestives d'une **leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)^{A-1}**, dont l'étiologie est directement liée à l'immunosuppression engendrée par la chimiothérapie destinée aux problèmes hématologiques.

C'est donc l'ataxie qui a probablement provoqué la chute au retour à domicile, et donc la fracture.

Au vu des troubles phasiques d'apparition récente, la patiente est transférée en neurologie afin de suivre l'évolution de la LEMP. Elle alterne alors entre des phases de somnolence et d'agitation psychomotrice. Dans le but de pouvoir contrôler les lésions dues au virus JC, une décision de traitement par **atézolizumab** est prise ; la première dose est administrée environ deux semaines après son admission, et la patiente bénéficiera de quatre cures de 1200mg, espacées de 3 semaines.

Lors d'un scanner pour mise au point de vomissements incoercibles avec douleurs abdominales, la patiente fait une crise d'épilepsie avec des clonies faciales gauches et de l'hémicorps droit. Elle est alors prise en charge aux soins intensifs, et un traitement par lévétiracétam (1g 2x/jour) est instauré.

En ce qui concerne le diagnostic différentiel, il peut s'agir d'une aggravation des lésions de la LEMP, d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou encore d'un **syndrome inflammatoire de reconstitution immune** (IRIS).

L'apparition sur un court laps de temps d'atteintes systémiques variées, à savoir des **atteintes cardiaque** (épisode de bloc auriculo-ventriculaire complet avec rythme d'échappement ventriculaire de résolution spontanée), **thyroïdienne** (majoration de la TSH sur thyroïdite, or antécédents de thyroïdectomie sub-totale pour nodules), **cutanée** (lésions psoriasis-like et en cocarde), **pulmonaire** (signes de pneumopathie inflammatoire^{A-2}), **intestinale** (signes d'entérite), et surtout **cérébrale** (évolution marquée des lésions à l'IRM^{A-1} et comitialité), oriente vers l'IRIS. Partant de ce fait, plusieurs cures de méthylprednisolone (corticoïdes) sont instaurées, à raison d'1g pendant 5 jours, avec un schéma dégressif ensuite (à partir de 125 mg/jour). Plusieurs imageries et ponctions lombaires de contrôle ont été réalisées tout au long de l'hospitalisation ; il en ressort que l'instauration de l'atézolizumab a permis de réduire significativement la charge en virus JC dans le LCRA⁻³. Néanmoins, la survenue de l'IRIS et son traitement par corticoïdes se sont soldés par une majoration des lésions à l'IRM et une réaugmentation modérée du virus à la ponction lombaire^{A-3}. Ce faisant, la patiente est finalement décédée suite à un échappement thérapeutique aux corticoïdes.

5. DISCUSSION

5.1. La chimiothérapie par obinutuzumab et chlorambucil

Tout d'abord, la chimiothérapie dont a bénéficié la patiente est l'une des récentes possibilités de traitement de la leucémie lymphoïde chronique, au stade où la maladie n'a pas encore été traitée et lorsqu'il y a des comorbidités préexistantes⁷.

Les substances utilisées sont le **chlorambucil** (un agent alkylant) et l'**obinutuzumab**. Ce dernier est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD20 des lymphocytes B⁸.

5.2. La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Sous cette chimiothérapie, des cas de **leucoencéphalopathie multifocale progressive** (LEMP) ont été rapportés à maintes reprises. La LEMP est une maladie démyélinisante peu commune du système nerveux central, d'évolution rapide et liée à une infection opportuniste^{1,9}.

En effet, le **polyomavirus JC** (John Cunningham, soit le nom du premier patient chez qui le virus a été individualisé) se réactive dans un contexte d'immunodépression cellulaire, comme c'est le cas chez des patients atteints du VIH ou souffrant de maladies lympho-/myéloprolifératives^{1,9,10}.

Après la primo-infection, le JCV reste latent dans divers organes (moelle osseuse, tissus lymphoïdes, etc), notamment dans le rein, où il serait présent chez environ 50% de la population générale.

En outre, il y aurait également une proportion de 39 à 86% d'individus avec des anticorps dirigés

contre ce virus^{A-4}. Les mécanismes menant au développement de la LEMP sont encore obscurs ; il en ressort à l'heure actuelle que le déficit immunitaire sévère favorise des modifications génétiques au niveau de zones non-codantes du génome viral, menant à un neutropisme *de novo*^{4,6,11}.

Le virus JC, transporté par les globules blancs, passe à travers la barrière hémato-encéphalique, infecte les oligodendrocytes (et les astrocytes), et induit une lyse non-inflammatoire avec démyélinisation et nécrose¹². Lorsque ces lésions s'accumulent, les patients développent principalement une apathie, une ataxie (comme ce fut le cas chez la patiente), une atteinte visuelle ou encore des troubles cognitifs^{4,10}. Néanmoins, l'atteinte est variable et les symptômes qui en découlent peuvent correspondre à d'autres régions du cerveau^{8,13}.

On observe, ces dernières années, une hausse notable de l'incidence de cette maladie ; elle semble fortement liée à l'introduction des nouvelles thérapies biologiques / immunomodulatrices^{1,9}.

Chez un patient suspect d'une LEMP, le diagnostic, aiguillé par l'IRM, se fait généralement par PCR du JCV dans le LCR. Une biopsie cérébrale peut éventuellement être envisageable^{13,14}.

Malheureusement, cette infection virale opportuniste demeure pour l'instant incurable. Cependant, des essais thérapeutiques récents avec des inhibiteurs de *checkpoint* immunitaire ont montré une certaine efficacité, qui reste malgré tout limitée à certains patients, parfois même avec une réponse partielle. Les raisons claires quant à l'existence de cette résistance demeurent incertaines, mais l'environnement et la génétique du patient jouent probablement un rôle crucial^{2...}

5.3. La voie PD-1/PD-L1

Les lymphocytes T assurent différents rôles, allant de la défense contre les agents pathogènes au maintien de la tolérance au soi. Ces diverses fonctions, antagonistes, sont assurées par des sous-populations bien distinctes, à savoir les effecteurs (T *helper* ou CD4+ et T cytotoxiques ou CD8+) et les régulateurs (Treg). On retrouve également des sous-types de CD4+ que sont les Th1, Th2 et Th17 (et les Treg), qui permettent de maintenir une balance entre tolérance et immunité^{3, A-5}.

A ce propos, le **récepteur coinhibiteur PD-1** (*Programmed cell Death protein 1*) joue un rôle important de régulateur négatif de l'immunité (immunorégulation). Il est présent notamment à la surface des lymphocytes T et ses ligands sont **PD-L1** (*Programmed Death Ligand 1*) et PD-L2 qui, selon les recherches actuelles, permettent l'induction des Treg et des CD8+ respectivement⁴.

Plus particulièrement, le PD-L1 est exprimé par de nombreuses cellules du système immunitaire et non-hématopoïétiques (comme les astrocytes), et sa liaison avec PD-1 permet une tolérance et une diminution des dégâts tissulaires liés à l'inflammation^{4,15}.

Le rôle de cette **voie PD-1/PD-L1** (« *checkpoint* immunitaire »), notamment dans l'immunopathologie, est mis en exergue par les résultats de l'expérience du *knock-out* de PD-1 chez des murins atteints d'une infection aiguë. En effet, l'animal décédait rapidement par manque de régulation de l'inflammation, avec des taux faramineux de cytokines, des nécroses, etc³.

Malheureusement, les microorganismes étrangers et les cellules néoplasiques de l'hôte ont progressivement mis au point des techniques exploitant cette voie afin de mener à bien l'invasion de l'hôte. Ainsi, en cas d'infection chronique ou de lyse tumorale, l'expression de PD-1 est entretenue, ce qui entraîne une « apathie » progressive du lymphocyte T (diminution de la prolifération, de la synthèse de cytokines et de granzyme B) et donc une dysfonction du système immunitaire^{3, A-6}.

Dès lors, des **immunothérapies anti-checkpoints** ont été développées au cours des dernières années, et sont déjà utilisées en clinique dans le cadre des traitements oncologiques. En ce qui concerne les infections virales chroniques, comme c'est le cas chez la patiente, les données sont plus limitées. L'**atézolizumab** est un anti-PD-L1, il va agir en contrant cette « fatigue » lymphocytaire et permettre une clairance virale plus efficace³.

5.4. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire (IRIS)

Dans le cas clinique présenté ci-dessus, la patiente a présenté un IRIS sur son traitement par atézolizumab. L'**IRIS** (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) est donc un état inflammatoire pathologique lié à une reconstitution démesurée du système immunitaire, contre un agent infectieux opportuniste (virus, bactérie, champignons...) présent chez le patient^{6,16}.

La notion de reconstitution est d'ordinaire un phénomène protecteur, sauf dans le cas où le patient est immunocompromis par un traitement de chimiothérapie ou immunosuppresseur (pour une maladie auto-immune, une transplantation, etc), ou après instauration d'une thérapie anti-rétrovirale (ART) chez une sous-population de patients HIV+ (10-32% des cas)^{6,16,17}.

Le **diagnostic** de l'IRIS implique la preuve d'une diminution des CD4+ (< 200 cellules/ μ L) réversible après l'introduction d'un traitement, une bonne réponse virologique (donc avec un relargage antigénique majoré) et une aggravation clinique ne pouvant être imputée à l'infection opportuniste seule. L'imagerie peut montrer des signes d'inflammation ou bien des changements de signaux FLAIR. L'incidence et la présentation clinique varient selon l'infection opportuniste (rôle majeur des antigènes). En outre, l'IRIS est systémique mais chaque organisme a son tropisme pour certains organes (microenvironnement unique)^{16,17}.

D'ailleurs, selon le décours clinique, une distinction peut être opérée entre l'IRIS « **paradoxal** », soit le fait que l'infection opportuniste est déjà rapportée avant le phénomène inflammatoire et dont la clinique s'aggrave (le pathogène est vivant ou non) ; et l'IRIS « **démasqué** », soit le fait que l'inflammation dévoile l'agent infectieux (généralement vivant) chez un patient asymptomatique^{16,18}.

Les mécanismes physiopathologiques menant au phénomène d'IRIS demeurent actuellement hypothétiques, mais il semblerait que la restauration déséquilibrée du système immunitaire repose sur un dérèglement des CD4+ et/ou des CD8+, avec de nombreuses cytokines (véritable « **orage** immunitaire ») qui pourraient éventuellement servir de marqueurs^{16,17,18}.

Alors que certains pensent que la réponse Th1 est impliquée, d'autres supposent qu'un déséquilibre Treg - Th17 serait l'hypothèse la plus probante. Ces deux derniers sont respectivement anti- et pro-inflammatoires, avec un ratio de 2:1 habituellement. Dans l'IRIS, il semble y avoir paradoxalement une expansion des Treg ; ils sont donc moins efficaces dans la régulation de cette homéostasie¹⁸...

5.5. Le cas particulier de la LEMP-IRIS

Un **lien** entre cette hypothèse de dysfonction des Treg dans l'IRIS et la voie PD-1/PD-L1 peut d'emblée être établi ; en effet, les lymphocytes T sont probablement inhibés par ce point de contrôle immunitaire, entre autres. Dans le cas de la LEMP, l'expression de PD-1 est régulée positivement sur les macrophages et les CD4+, et est spécifiquement majorée sur les CD8+ spécifiques au virus JCV. Ainsi, dans le cas clinique, l'atézolizumab a permis d'augmenter l'activité du système immunitaire en agissant contre le PD-L1, ce qui a permis une lutte plus efficace contre le virus, mais qui a également provoqué un phénomène d'IRIS en perturbant l'homéostasie du point de vue régulateur⁴.

Il ne s'agit pas de l'unique cas dans la littérature où ils ont montré une certaine efficacité ; ainsi, le pembrolizumab (anti-PD-1) s'est révélé efficace en diminuant la charge virale du JCV dans le LCR^{4,19}. Néanmoins, la survenue de l'IRIS est péjorative dans l'évolution des patients. En cas de LEMP-IRIS, les symptômes sont identiques et l'analyse du LCR ne montre pas de pléiocytose, mais l'anatomie pathologique démontre des lésions inflammatoires, pauvres en JCV. Un effet de masse ou un rehaussement à l'imagerie (caractéristiques atypiques) orientent davantage vers ce phénomène^{16,20}.

D'ailleurs, le diagnostic différentiel est difficile car il peut être en faveur d'une inefficacité du traitement, d'interactions ou d'une toxicité médicamenteuses, de la survenue d'une autre infection opportuniste, etc. La prévention et le traitement sont également ardues ; il semblerait que les **corticostéroïdes** améliorent le pronostic en restaurant la barrière hémato-encéphalique, diminuant l'activation lymphocytaire T et prévenant l'afflux de cellules inflammatoires. Néanmoins, l'effet net des corticoïdes sur les réponses immunitaires cellulaires spécifiques aux virus n'est pas encore bien établi ; des études montrent une baisse de l'efficacité de ces réponses, surtout pour le JCV^{6,16,20}.

6. CONCLUSION

En guise de conclusion, un contexte d'immunodépression favorise les infections opportunistes comme la LEMP. Des essais thérapeutiques par inhibition de la voie des points de contrôle immunitaires ont montré leur efficacité, mais se soldent fréquemment par la survenue d'un IRIS.

Dans ce cas clinique, la charge virale de la patiente, après avoir initialement diminué, s'est accrue suite à l'administration des corticoïdes. Il semblerait qu'un diagnostic précoce, une longue durée de traitement et une réduction graduelle des corticoïdes améliorent le pronostic, mais c'est un équilibre délicat entre le traitement de la LEMP et de l'IRIS, et la guérison complète devient vite illusoire...

7. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Vogrig A, Gigli GL, Nilo A, Pessa ME, Volpetti S, Pegolo E, Valente M. Epilepsia partialis continua revealing idelalisib-associated PML-IRIS: clinical and pathological features. *J. Neurovirol.* 2019;26:437-441.
- [2] Mahler C, Andrews M, Henson SM, Gnanapavan S. Sequential interleukin 2 and pembrolizumab use in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7.
- [3] Jubel JM, Barbati ZR, Burger C, Wirtz DC, Schildberg FA. The Role of PD-1 in Acute and Chronic Infection. *Front Immunol.* 2020;11(487).
- [4] Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha S-K, Smith B, Monaco MC, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, BECK E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2019;380(17):1597-1605.
- [5] Tan CS, Bord E, Broge TA, Glotzbecker B, Mills H, Gheuens S, Rosenblatt J, Avigan D, Koralknik IJ. Increased Program Cell Death-1 Expression on T Lymphocytes of Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2012;60(3):244-248.
- [6] Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. *Bradley's Neurology in Clinical Practice.* 7th ed. Amsterdam: Elsevier; 2016.
- [7] Cadth. (page consultée le 15 sept 2020). Obinutuzumab (plus chlorambucil) pour la leucémie lymphoïde chronique récemment diagnostiquée, [En ligne]. https://www.cadth.ca/media/pdf/cnesh/cnesh-Obinutuzumab_f.pdf.
- [8] European Medicines Agency. (page consultée le 15 sept 2020). Gazyvaro, INN-obinutuzumab [En ligne]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gazyvaro-epar-product-information_fr.pdf.
- [9] Tan IL, McArthur JC, Clifford DB, Major EO, Nath A. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology.* 2011;77(11):1061-1067.
- [10] Danziger N, Alamowitch S. *Neurologie.* 12th ed. Paris: Med-Line; 2018.
- [11] Hirsch HH, Kardas P, Kranz D, Leboeuf C. The human JC polyomavirus (JCPyV): virological background and clinical implications. *APMIS.* 2013;121:685-727.
- [12] Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology.* 2009;72(17):1458-1464.
- [13] Ropper AH, Samuels MA, Klein JP, Prasad S. *Adams and Victor's Principles of Neurology.* 11th ed. New-York: McGraw-Hill Education; 2019.
- [14] Ishii K, Yamamoto F, Homma S, Okada Y, Nakamichi K, Saijo M, Tamaoka A. Probable progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with immunosuppressant dose reduction following lung transplantation: a case report and literature review. *BMC Neurol.* 2019;19(263).

- [15] Vuagnat P, Champiat S. Immunothérapies anti-checkpoints : aspects fondamentaux. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (JNDES)*. 2018;95.
- [16] Bowen L, Nath A, Smith B. CNS immune reconstitution inflammatory syndrome. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 152. Amsterdam: Elsevier; 2018. p. 167-176.
- [17] Aggarwal N, Barclay W, Shinohara ML. Understanding Mechanisms Underlying the Pathology of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS) by Using Animal Models. *Curr Clin Microbiol Rep*. 2018;5:201-209.
- [18] Beishuizen SJE, Geerlings SE. Immune reconstitution inflammatory syndrome: immunopathogenesis, risk factors, diagnosis, treatment and prevention. *Neth J Med*. 2009;67(10):327-331.
- [19] Dieu-Nosjean M-C, Caux C. La biologie des cibles PD-1 et CTLA-4 et la question des biomarqueurs. *médecine/sciences*. 2019;35(12):957-965.
- [20] Antoniol C, Jilek S, Schluep M, Mercier N, Canales M, Le Goff G, Campiche C, Pantaleo G, Du Pasquier RA. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy. *Neurology*. 2012;79:2258-2264.
-

8. LISTE D'ANNEXES

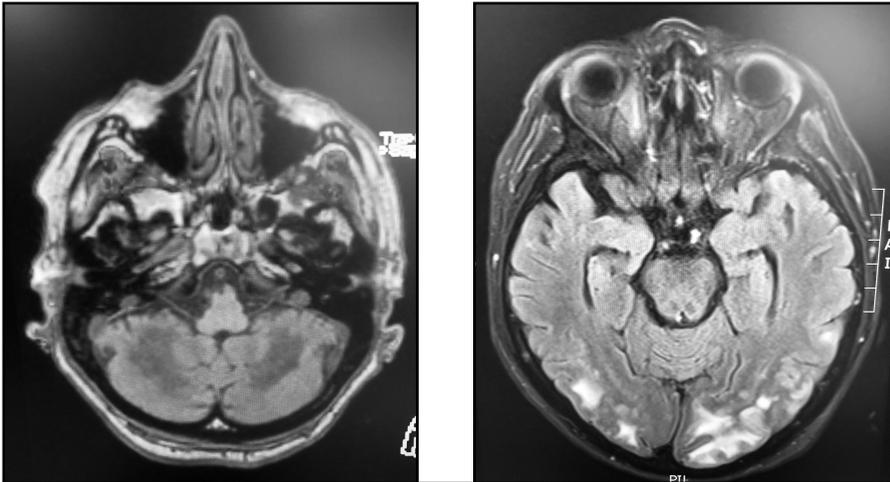
A. Liste d'abréviations	12
B. Annexe 1 (A-1) : La LEMP à l'IRM cérébrale	13
C. Annexe 2 (A-2) : CT thorax avec l'IRIS	13
D. Annexe 3 (A-3) : Evolution de la charge en JCV (LCR).....	14
E. Annexe 4 (A-4) : Séroprévalence du virus JC.....	14
F. Annexe 5 (A-5) : Points de contrôle immunitaires	15
G. Annexe 6 (A-6) : Différenciation lymphocytaire T	15

9. ANNEXES

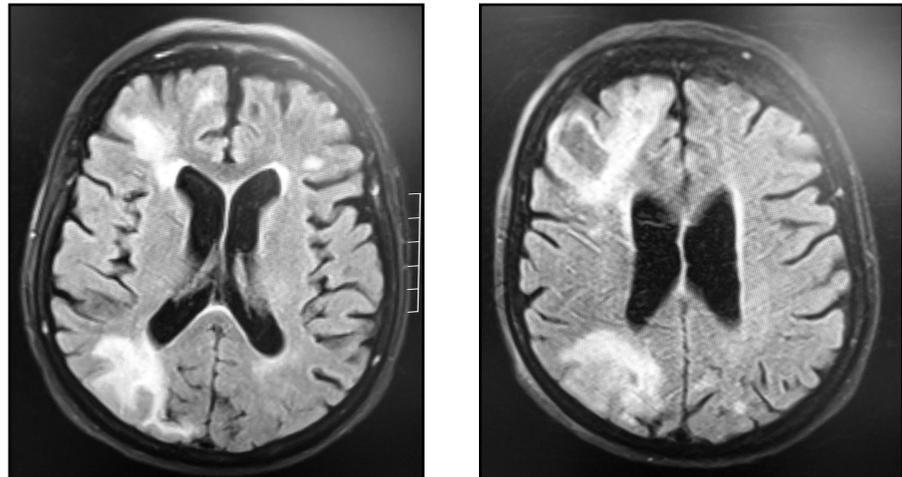
A. Liste d'abréviations

ART	<i>AntiRetroviral Therapy</i>
CD	<i>Cluster of Designation</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuation Inversion Recovery</i>
IRIS	<i>Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome</i>
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
JCV	<i>John Cunningham Virus</i>
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LEMP	LeucoEncéphalopathie Multifocale Progressive
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PD-1	<i>Programmed cell Death protein 1</i>
PD-L1	<i>Programmed Death Ligand 1</i>
SNC	Système Nerveux Central
TSH	<i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

B. **Annexe 1** (A-1) : La LEMP à l'IRM cérébrale

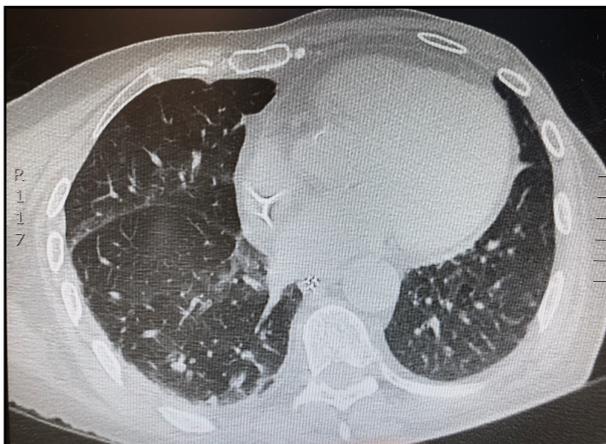


Plages cortico-sous-corticales en hypersignal T2 flair, hyposignal T1 pariéto-occipital droit et cérébelleux bilatéral.



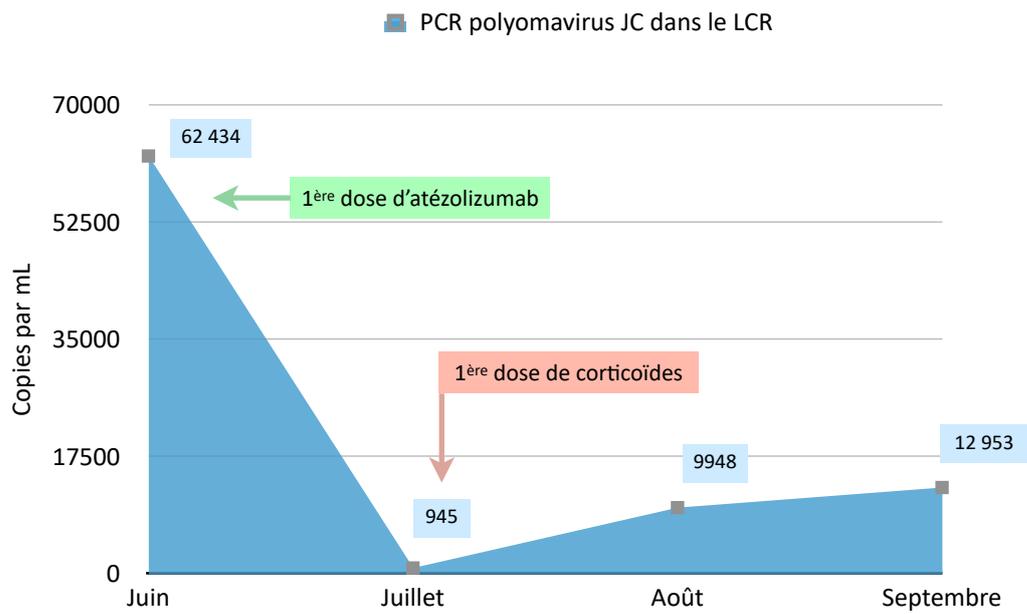
Large majoration de l'étendue des plages en hypersignal flair de la substance blanche sous-corticale (bi-frontal et pariéto-occipital).

C. **Annexe 2** (A-2) : CT thorax avec l'IRIS

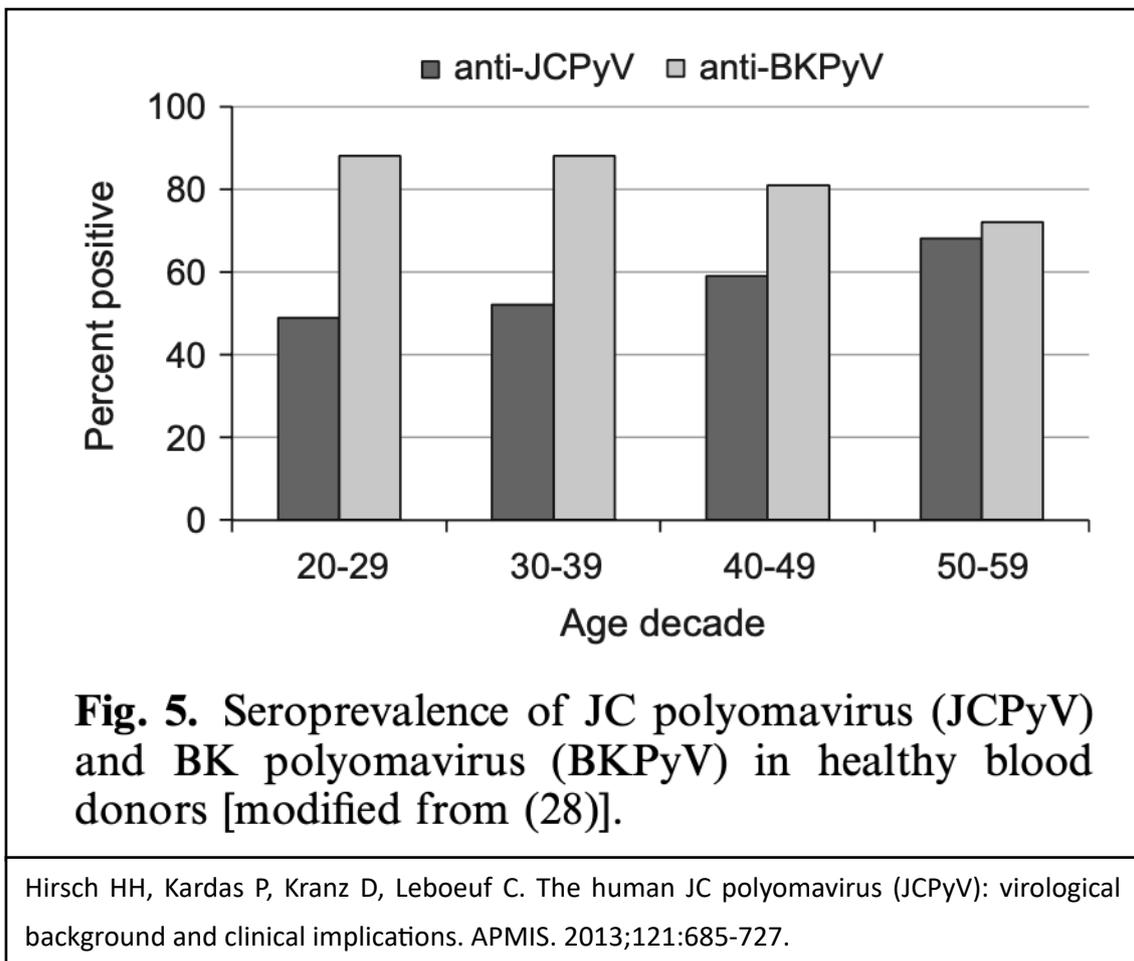


Plages en verre dépoli des lobes inférieurs, hypoventilatoires mais également liées à une inflammation.

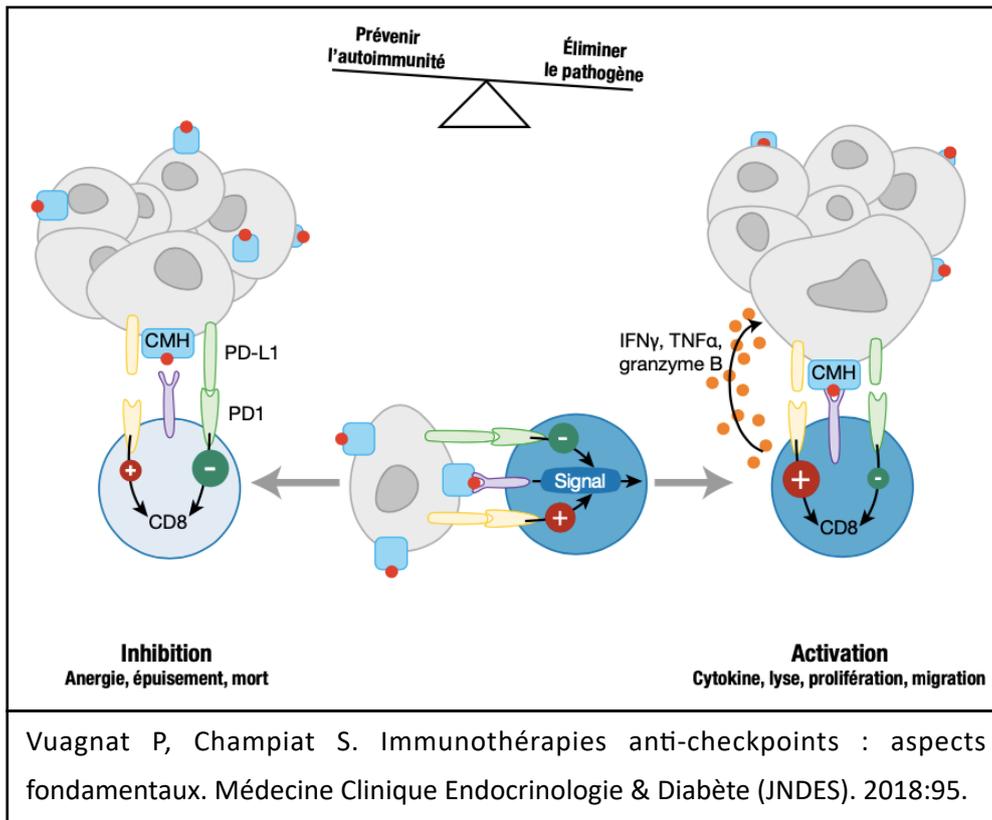
D. **Annexe 3** (A-3) : Evolution de la charge en JCV (LCR)



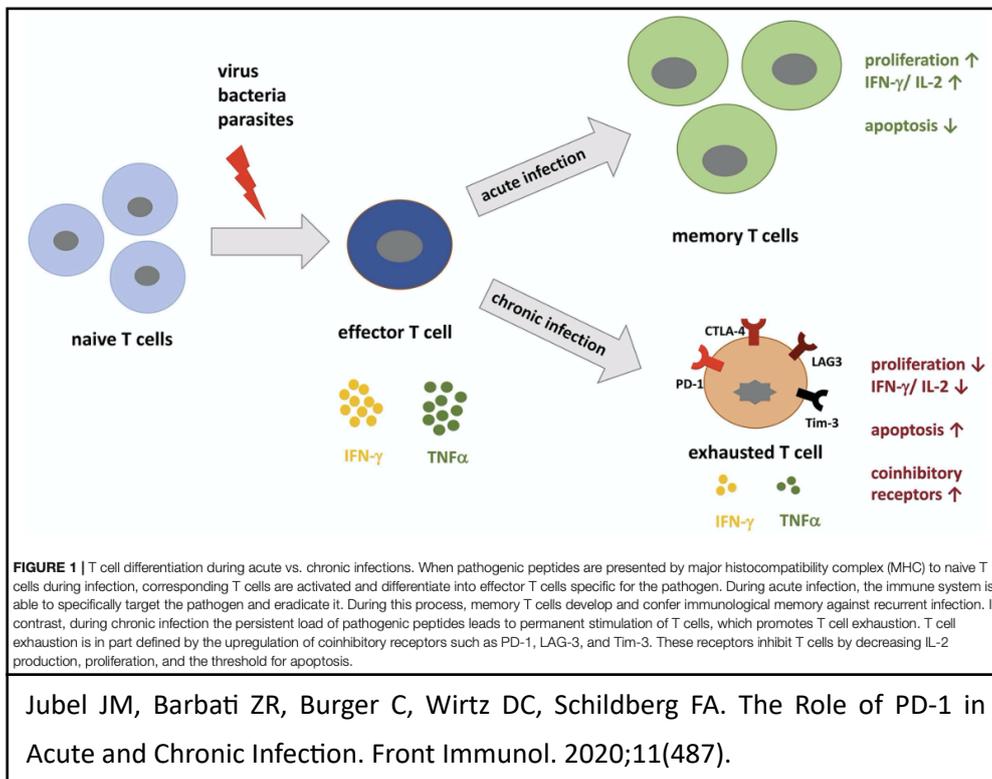
E. **Annexe 4** (A-4) : Séroprévalence du virus JC



F. **Annexe 5** (A-5) : Points de contrôle immunitaires



G. **Annexe 6** (A-6) : Différenciation lymphocytaire T



10. REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier ici l'ensemble des personnes ayant apporté leur aide et leur soutien à la rédaction de ce mémoire. Je souhaite dans un premier temps remercier le Professeur P. Maquet pour avoir accepté d'être le promoteur de mon travail et pour m'avoir donné des conseils après l'avoir consulté.

Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance aux assistants de Neurologie au CHU du Sart-Tilman pour m'avoir encouragé à choisir ce cas, et tout particulièrement le Dr N. Lambert pour ses explications et son point de vue quant à la qualité de ce travail.

Enfin, je remercie également le Dr N. Breda pour ses encouragements et la relecture du TFE.