

U Université
de Toulouse


Hôpitaux de Toulouse



Instituts
thématiques 

Inserm


Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Leucoencéphalopathie multifocale progressive: actualités sur épidémiologie et prise en charge

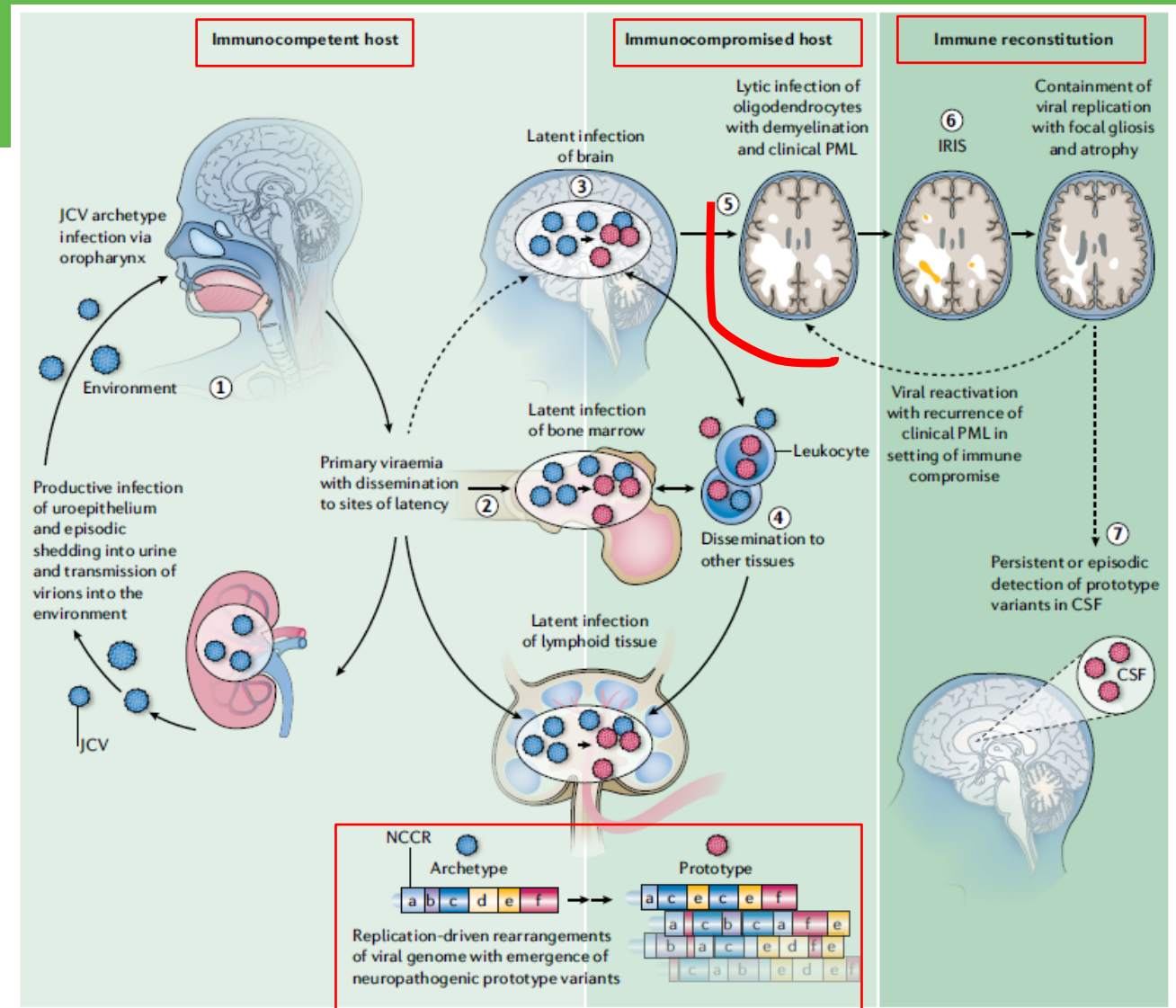
Pr. Guillaume Martin-Blondel
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse
& Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (Infinity)
INSERM UMR1291 - CNRS UMR5051 - Université de Toulouse

DES Mallnf 27/03/2023

Aucun conflit d'intérêt en
lien avec cette
présentation

Polyomavirus JC

1. Infection persistante virus archétypal (60% à 60 ans)
2. Immunodépression cellulaire et facteurs génétiques
3. Réarrangements NCCR et VP1 ADN viral → variant neurotrope
4. Réactivation in situ ou passage BHE par virions libres ou intracellulaires (LB) ou via les plexus choroïdes
5. Infection lytique des oligodendrocytes et astrocytes
6. Possible contrôle via la restauration des réponses immunitaires antivirales JC, au prix d'un éventuel IRIS



Leucoencéphalopathie multifocale progressive - classique

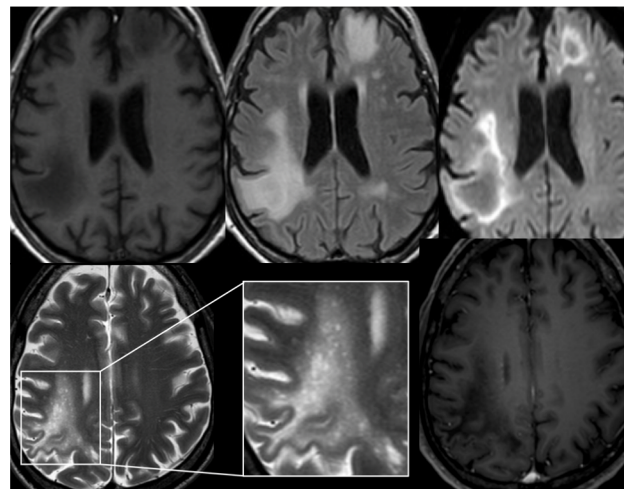
Table 1 | Summary of diagnostic criteria for PML

Path to diagnosis	Diagnostic features	Diagnosis*			
		Definite PML	Probable PML	Possible PML	Not PML
Combined clinical, radiological and laboratory	Clinical: progressive neurological symptoms	JCV DNA detected in the CSF, and both imaging features and clinical features present	JCV DNA detected in the CSF and either imaging or clinical features present	Imaging and clinical features only, or only detection of JCV DNA in the CSF	Isolated clinical or imaging features
	Imaging: MRI features				
	Laboratory: JCV DNA detected in the CSF by PCR				

+/- Ana-path

Tableau central progressif

- Troubles cognitifs (40%)
- Déficits moteurs (40%)
- Troubles visuels (35%)
- Troubles langage (30%)
- Dysmétrie (25%)
- Comitialité (10%)



Iconographie Dr. C. Ribaute, CHU Toulouse

Preuve virologique

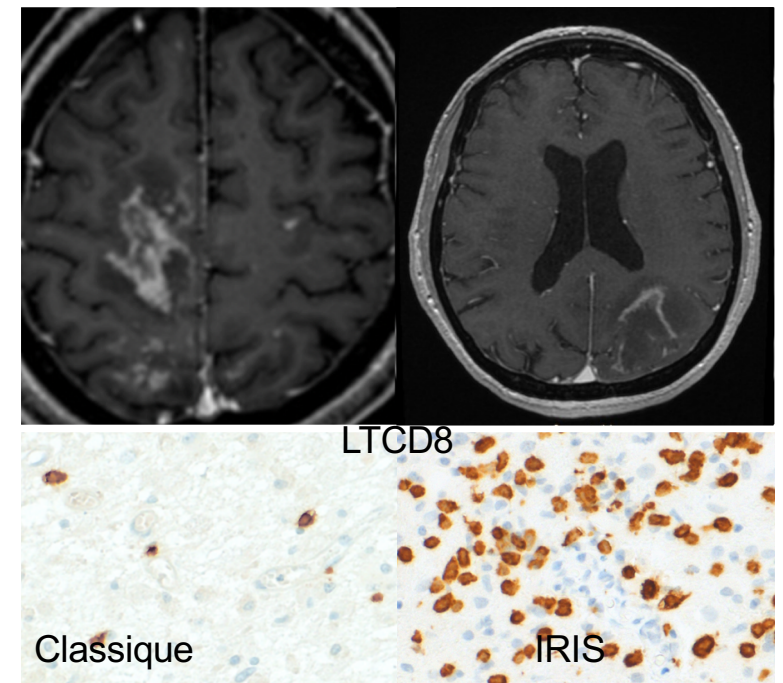
- PCR JCV LCS: Sens. 95% sur grand volume LCS centrifugé (> 1 mL)
- Intérêt diagnostique de la PCR JC dans le plasma chez les non VIH

Formes inflammatoires de LEMP

- Au cours de la restauration immunitaire, parfois inaugurales (SEP-natalizumab)
- Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS)
 - PvVIH 16,7%, SEP-NTZ \approx 100%; 7% (IC95 4.9-9.1) dans la cohorte française EPILEMP

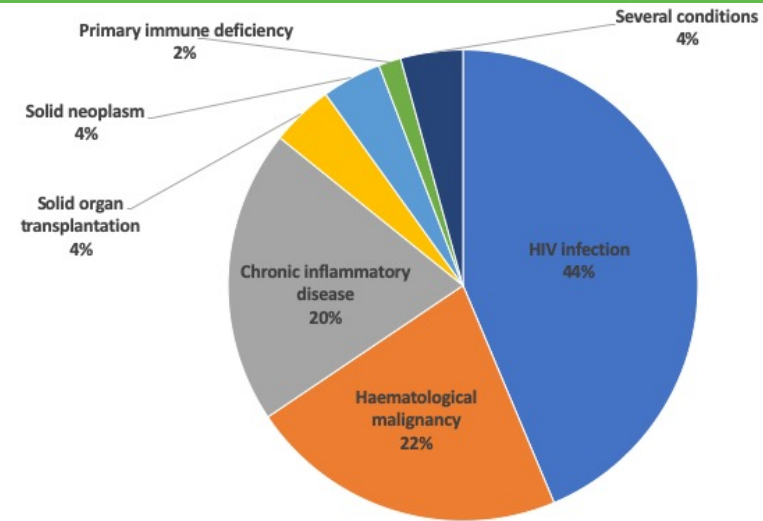
	LEMP classique	LEMP-IRIS
Aggravation	Lente (sem.)	Subaiguë (jours)
IRM/Prises de contraste	< 5%	56-87% (50% PvVIH)
IRM/Œdème	Non	30%
IRM/Effet de masse	Non	24%
PCR ADN JC LCS	<i>Pas de décroissance?</i>	<i>Décroissance?</i>
Histologie/LTCD8	52 \pm 10/mm ² Péri-vasculaire	818 \pm 192/mm ² Dans parenchyme
Histologie/OD JC ⁺	51 \pm 4/mm ²	11 \pm 3/mm ²

- Possible meilleur pronostic, mais controversé

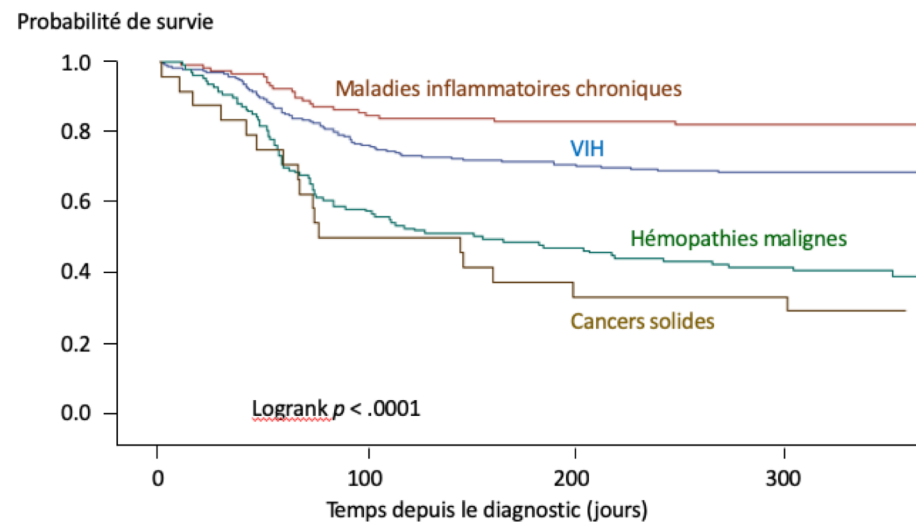


Epidémiologie en France

- SNDS, 584 patients avec LEMP incidente, 2010-2017
- Incidence moyenne: 0.11 /100,000 PA, IC 95% [0.10-0.12]
 - Incidence et distribution stable des pathologies sous-jacentes
 - VIH 1^{er} terrain associé
- **Mortalité toute cause à 12 mois: 38,2%, IC95% [34,2-42,2]**



584 incident PML cases in France from 2010 to 2017



Mortalité M12	
MIC	17%
VIH	33%
TOS	43%
DIP	44%
HM	61%
K	69%

Facteurs de risque de décès

- Modèle de régression logistique de Cox (n = 524, ajustement sur âge, sexe, terrain)

	Crude HR [95% CI]	P-value	Adjusted HR [95% CI]	P-value
Age (années)				
> 60	1	<0.0001	1	0.03
]40-60]	0.44 [0.32-0.59]		0.65 [0.45-0.93]	
]20-40]	0.33 [0.20-0.53]		0.55 [0.32-0.94]	
Sexe				
Masculin	1	0.04	1	0.03
Féminin	0.74 [0.55-0.98]		0.73 [0.54-0.98]	
Pathologie sous-jacente				
Maladie inflammatoire chronique	1	<0.0001	1	<0.0001
VIH	1.91 [1.18-3.09]		1.81 [1.11-2.96]	
Hémopathie maligne	4.45 [2.74-7.22]		3.31 [1.95-5.61]	
Cancer	5.81 [3.06-11.0]		4.60 [2.38-8.87]	

Facteur connu PvVIH et SEP-
Natalizumab
Capacité thymopoïèse?

Jamais rapporté / LEMP
Influence du sexe sur les
réponses antivirales?

Capacités de restauration
des réponses immunitaires
antivirales

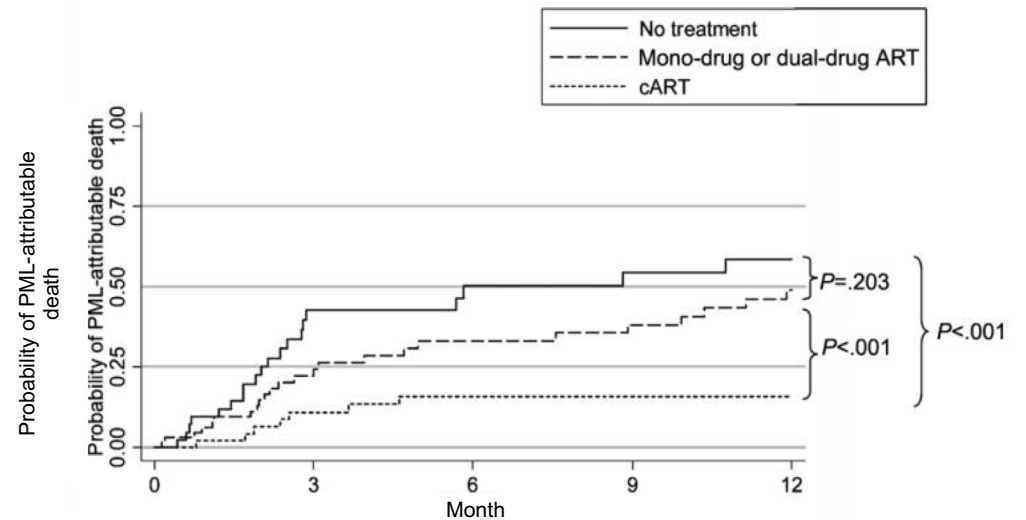
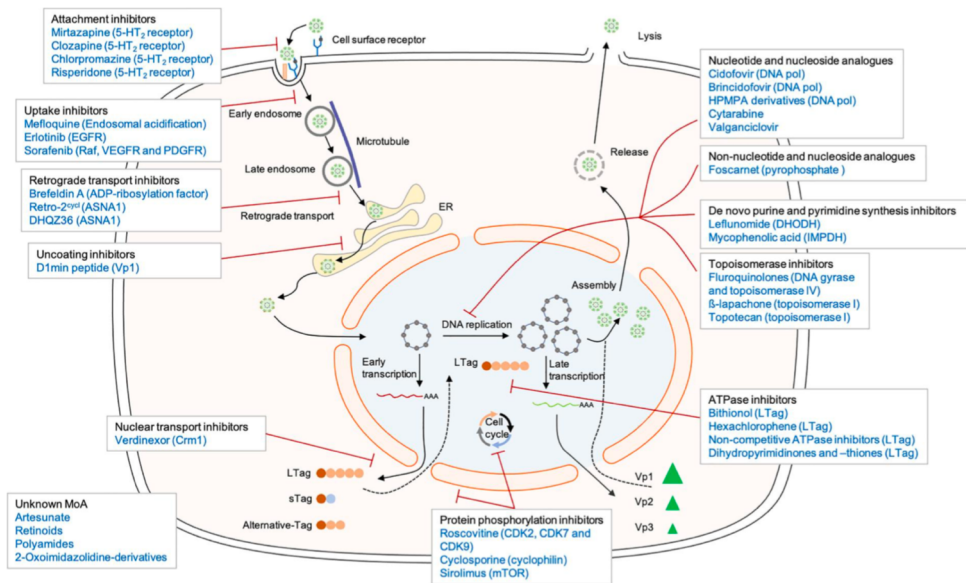
Pronostic

Table 3 Prognostic factors of the evolution of progressive multifocal leukoencephalopathy

Prognostic factors	
Favorable	Unfavorable
Detectable JCV-specific cellular immune response in blood or CSF Rapid clearance of JCV from CSF CD4 count $>200 \mu\text{l}^{-1}$ at onset	Undetectable JCV-specific cellular immune response in blood or CSF Mass effect on MRI Posterior fossa lesions High JC viral load in CSF CD4 count $<200 \mu\text{l}^{-1}$ at onset
Sexe féminin Maladie inflammatoire chronique VIH	Age > 60 ans Sexe masculin Hémopathie maligne Déficit immunitaire primitif Cancer

Pas de traitement antiviral actif in vivo


Restauration des réponses cellulaires antivirales



Wu, Rev Med Virol 2021, e2220; Marra, AIDS 2002, 1791; De Luca, AIDS 2008, 1759; Hall, NEJM 1998, 1345; Royal, J NeuroVirol, 2003, 411; Clifford, J NeuroVirol 2013, 351; Khanna, CID 2009, 1459; Marzochetti, Neurology 2009, 1551; Khanna, J Virol 2009, 4404; Gheuens, J Virol 2011, 7256

SOC = Restauration immunitaire + soins de support

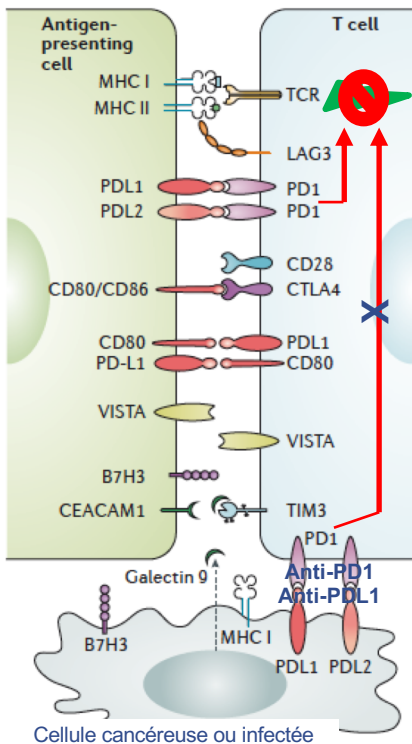
- **Restauration immunitaire**
 - PvVIH: Traitement ARV « immédiat »
 - LEMP iatrogène: Arrêt des immunosuppresseurs
- **Soins de support**
 - Prévention des fausses routes
 - Prévention complications de décubitus
 - Optimisation nutritionnelle
 - Kinésithérapie d'entretien
- **Anticiper le niveau d'engagement thérapeutique**



Discuter une immunothérapie adjuvante visant à favoriser la restauration des réponses immunitaires antivirales JC

Immunothérapie adjuvante

Inhibiteurs de checkpoint immunitaire

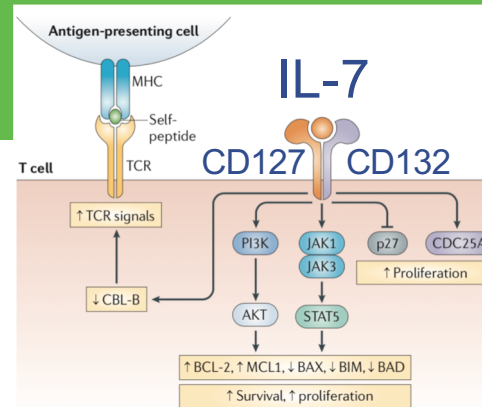


Mécanisme de tolérance

Mécanisme d'évasion immunitaire responsable altération fonctions effectrices des LT (exhaustion)

Inhibition molécules de CPI par Ac monoclonaux permet de restaurer fonctions effectrices

Effets indésirables auto-immuns

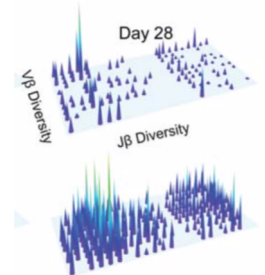
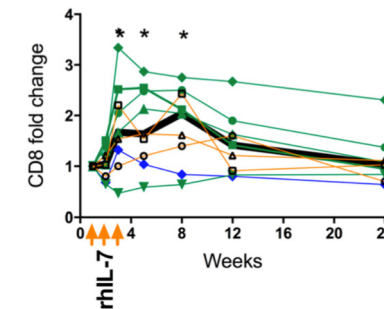
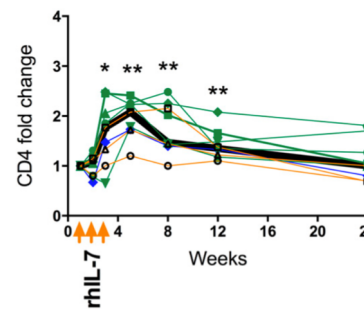


Interleukine-7

Homéostasie lymphocytaire
 CD127: progéniteurs LB, ILCs, LT naifs et mémoires
 Thymopoïese, survie et expansion
 LT naifs, génération et maintenance LT mémoires

Impact quantitatif et fonctionnel favorisant la clairance virale dans des modèles animaux (LCMV)

IL-7rh (glycosylée) DIP, PvVIH, greffe CSH
 ↑ LT naifs et mémoires, ↑ diversité TCR, ↑ fonctionnalité



Rôle délétère auto-immunité et hémopathies T et B

Hothchkiss, NEJM 2020, 1270; Postow, NEJM 2018, 158; Barata, Nat Immunol 2019, 1584; Pellegrini, Cell 2011, 601; Sheikh, Blood 2016, 977; Thiebaut, CID 2016, 1178; Perales, Blood 2012, 4882

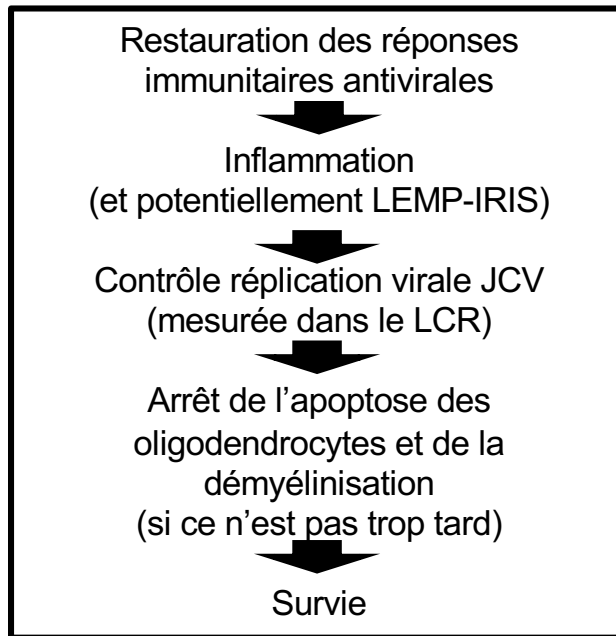
Cohortes rétrospectives multicentriques

- IL7rh: 64/84 patients traités ATU 2012-2020
- aPD1: 42 cas publiés + 49 provenant appel à observations et réseau
- Pas de comparaison stricto sensu

Caractéristiques lors de l'initiation IL-7rh	IL7rh (n=64)	aPD1 (n=91)
Patients vivant avec le VIH (%)	27 (42)	14 (15)
Hémopathies malignes (%)	16 (25)	44 (48)
Déficit immunitaire primitif (%)	13 (21)	16 (18)
Maladie inflammatoire chronique (%)	4 (6)	9 (10)
Cancer (%)	-	5 (5)
Transplantation d'organe solide (%)	4 (6)	3 (3)
LEMP prouvée (%)	64 (100)	91 (100)
Standard of care	Tous	
IL-7rh 10 microg/kg (n, %)	51/59 (84)	
IL-7rh 20 microg/kg (n, %)	8/59 (14)	
Voie IM (n, %)	47/59 (80)	
3 ou 4 injections (n, %)	56/64 (87)	
Pembrolizumab 2 mg/kg (n, %)		60 (66)
Nivolumab 3 mg/kg (n, %)		29 (32)
Atezolizumab (n, %)		2 (2)
Nombre d'injections (médiane, IQ ₂₅₋₇₅)		3 (2-4)

Critères de jugement potentiels

(SOC + immunothérapie seule, suivi M12)



	Tous		Hémopathie maligne		Déficit immunitaire primitif		PvVIH		Maladie inflammatoire chronique		Cancer		Transplanté	
	aPD1 (n=79)	IL-7rh (n=63)	aPD1 (n=38)	IL-7rh (n=16)	aPD1 (n=14)	IL-7rh (n=13)	aPD1 (n=12)	IL-7rh (n=26)	aPD1 (n=8)	IL-7rh (n=4)	aPD1 (n=5)	IL-7rh (n=0)	aPD1 (n=2)	IL-7rh (n=4)
Prises de contraste IRM (n, %)	32 (45)	18 (37)	15 (43)	5 (50)	7 (50)	5 (50)	6 (60)	5 (28)	4 (67)	1 (25)	0	-	0	2 (50)
LEMP-IRIS (n, %)	15 (19)	5 (8)	6 (16)	1 (6)	1 (7)	1 (8)	5 (42)	2 (7)	3 (37)	1 (25)	0	-	0	0
Diminution > 1 log CV JCV LCS (n, %)	30 (59)	22 (52)	12 (52)	5 (50)	7 (64)	4 (80)	6 (60)	9 (45)	3 (75)	1 (33)	2 (67)	-	-	3 (100)
Un des 3 (n, %)	48 (61)	30 (47)	22 (58)	7 (44)	10 (71)	7 (54)	8 (67)	11 (41)	6 (75)	2 (50)	2 (40)	-	0	3 (75)

- Effet possiblement non spécifique (tous ont eu le SOC)
- Pas de tendance évidente
- Fréquence des LEMP-IRIS sous aPD1 notamment chez les PvVIH et les patients avec une maladie inflammatoire chronique

Survie et causes de décès

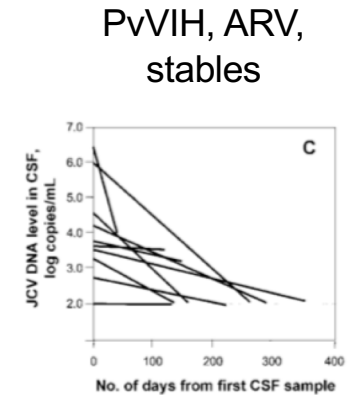
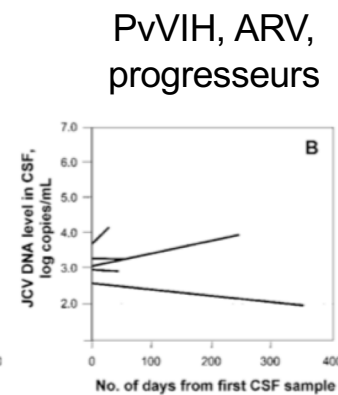
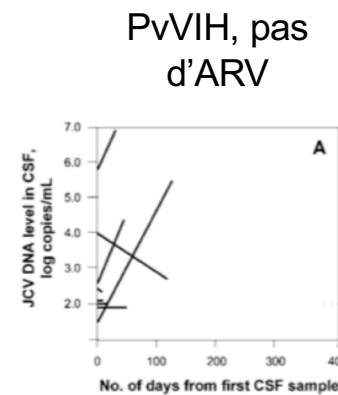
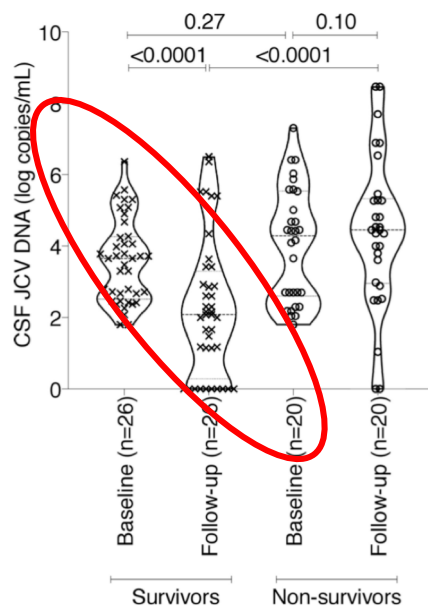
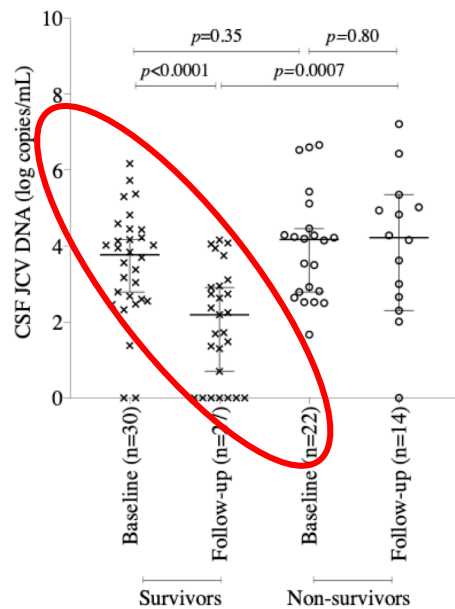
(SOC + immunothérapie seule, suivi M12)

	Tous		Hémopathie maligne		Déficit immunitaire primitif		PvVIH		Maladie inflammatoire chronique		Cancer		Transplanté	
	aPD1 (n=79)	IL-7rh (n=63)	aPD1 (n=38)	IL-7rh (n=16)	aPD1 (n=14)	IL-7rh (n=13)	aPD1 (n=12)	IL-7rh (n=26)	aPD1 (n=8)	IL-7rh (n=4)	aPD1 (n=5)	IL-7rh (n=0)	aPD1 (n=2)	IL-7rh (n=4)
Survie à M12 (n, %)	41 (52)	35 (56)	19 (50)	8 (50)	8 (57)	7 (54)	6 (50)	14 (54)	5 (62)	3 (75)	3 (60)	-	0 (0)	3 (75)
Décès toute cause (n, %)	38 (48)	28 (44)	19 (50)	8 (50)	6 (43)	6 (46)	6 (50)	12 (46)	3 (37)	1 (25)	2 (40)	-	2 (100)	1 (25)
Décès lié LEMP (n, %)	26 (33)	26 (41)	15 (38)	8 (50)	4 (29)	6 (46)	2 (17)	10 (38)	1 (12)	1 (25)	2 (40)	-	2 (100)	1 (25)
Décès lié LEMP-IRIS (n, %)	7 (9)	0	3 (8)	0	-	0	2 (17)	0	2 (25)	0	-	-	-	0

- Biais de recrutement
- Pas d'évidence d'un pronostic significativement amélioré +/- à discuter chez les patients atteints d'hémopathie maligne ou de déficit immunitaire primitif vs données de la littérature
- Fréquence décès liés IRIS chez PvVIH et maladies inflammatoires chroniques
- Score de Rankin médian des survivants à M12: 3 (IQ₂₅₋₇₅ 2-4)

Marqueurs prédictifs de la survie à M12

- Aucune des caractéristiques lors de l'initiation IL-7rh ou aPD1
- Au cours du premier mois → Déclin CV JC LCS et apparition de prises de contraste sur les IRM de suivi associées à la survie à M12 (analyse univariée)



Effets indésirables (hors IRIS)

IL7rh	n=64
N (%)	
Nombre de patients (%)	14 (22)
Réaction au site d'injection et symptôme pseudo-grippaux (%)	8/14 (57)
Aggravation d'un SALH compliquant un lymphome B (%)	1/14 (7)
Aggravation encéphalite à CD8 (%)	1/14 (7)
Aggravation de sarcoïdose (%)	1/14 (7)
Hépatite (%)	1/14 (7)
Diarrhée (%)	1/14 (7)
Dysfonction chronique de greffon pulmonaire (%)	1/14 (7)
Possible réactivation tuberculeuse (%)	1/14 (7)

aPD1	n=91
N (%)	
Nombre de patients (%)	29 (32)
EI dermatologiques (rash, psoriasis, vitiligo)	11/29 (38)
Réactions liées à la perfusion (fièvre, asthénie, anaphylaxie)	8/29 (28)
EI digestifs (vomissements, diarrhées, colites, mucites)	6/29 (21)
Cytopénie	2/29 (7)
Hépatites	2/29 (7)
Myosites	1/29 (3)
Pneumopathies	2/29 (7)
Dysthyroïdies	1/29 (3)
Cardiopathie auto-immune / Infarctus du myocarde	2/29 (7)
Arthrites	1/29 (3)

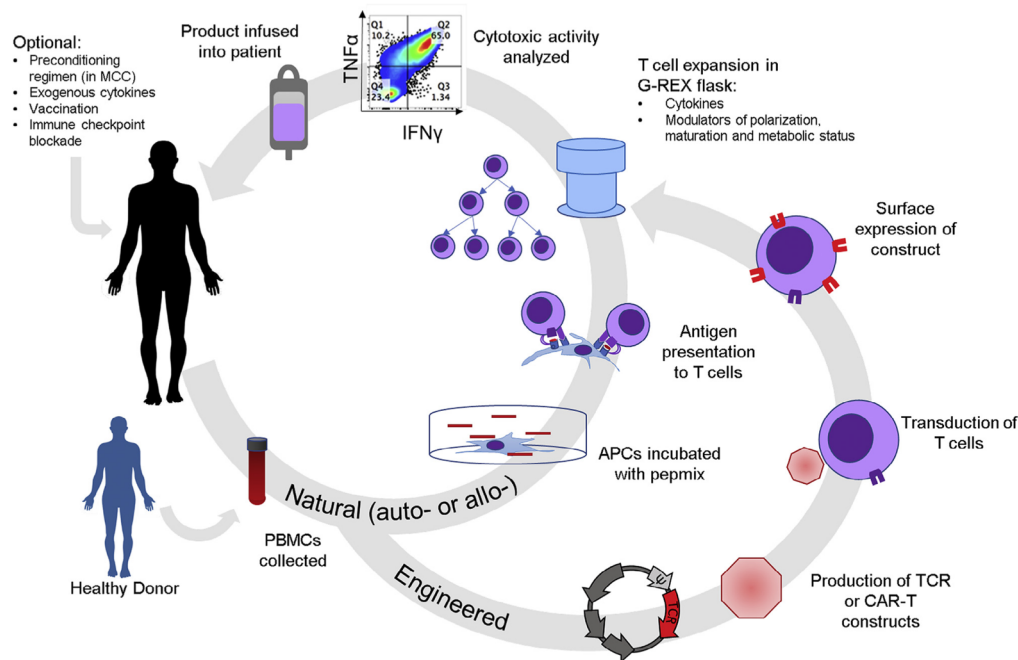
1/9 (11%)
patients avec
maladie
inflammatoire
chronique

Nbre median de perfusion
aPD1 (p=0.006)

- EI: 5 (IQ25-75 2-5)
- Pas d'EI: 2 (IQ25-75 2-3)

Transfert de LT antiviraux

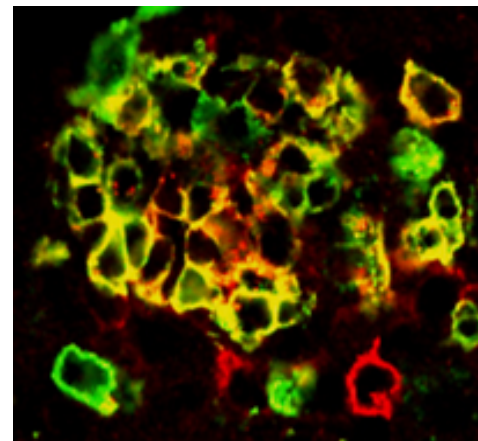
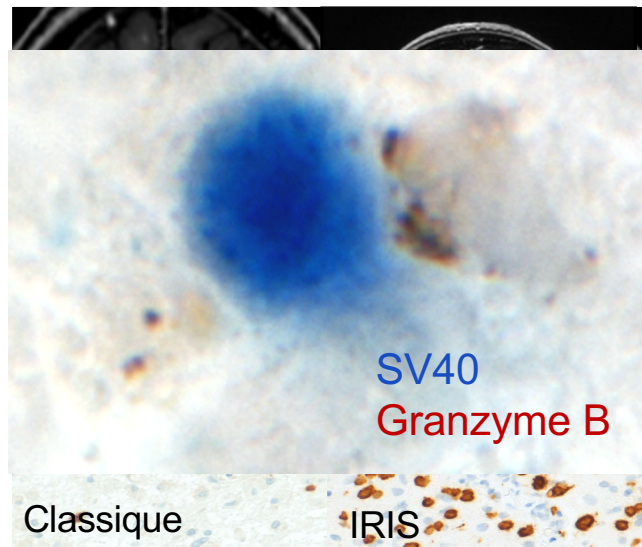
- LT CD4 et CD8 spécifiques Polyomavirus BK ou JC



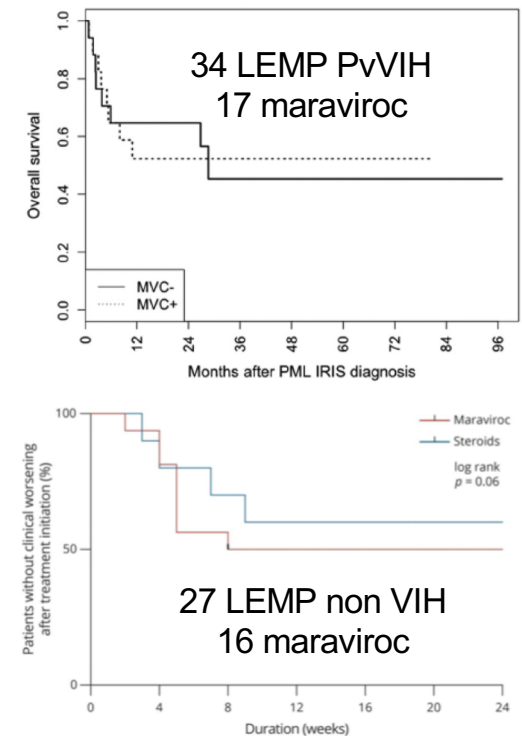
Treatment	Reported cases	Associated condition(s)	Protocol	Outcome	Adverse events
JCV/BKV specific T cells Transfer	28	1 GVHD (3.6%) 16 hematological malignancies (57%) 1 HIV (3.6%) 7 immune deficits (25%) 1 solid organ transplant (3.6%) 2 autoimmune diseases (7%)	JCV specific T cells: 23 (82%) BKV specific T cells: 5 (18%)	Favorable: 10 (36%) Stable: 9 (32%) Worsening: 9 (32%), Including 8 (29%) who died of PML	1 IRIS

Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (IRIS)

- Réponse LTCD8 protectrice par nature mais délétère par intensité
- Interrompre une immunothérapie adjuvante si elle a été débutée (mais pas les ARV)
 - Corticothérapie
 - Intérêt des antagonistes de CCR5?




93,7 ± 2,5 CD8⁺ CCR5⁺

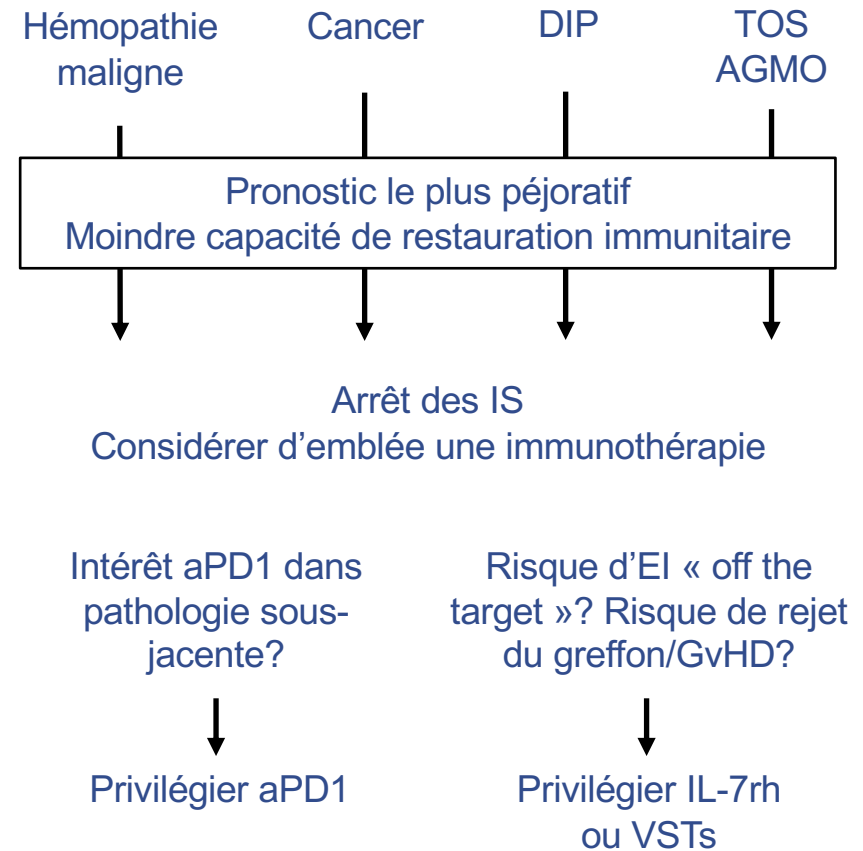
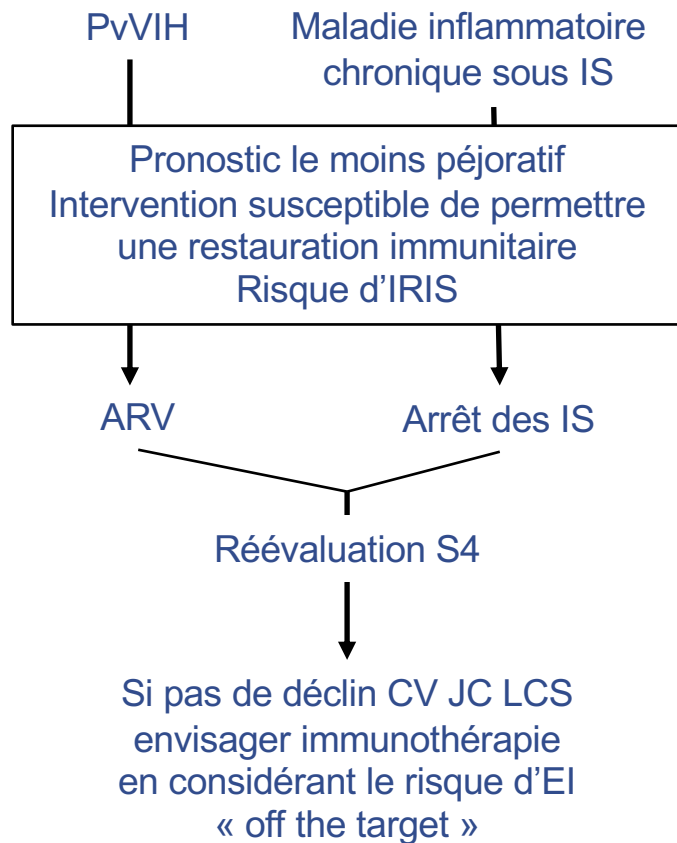


Martin-Blondel, Brain 2011, 928 & Neurology 2013, 964;
Martin-Blondel, Acta Neuropathol 2015, 463; Martin-Blondel, Nat Rev Neurol 2016, 95; Januel, JNNP 2018, 1125; Bernard-Valnet, NNN 2022, e1097

En pratique, évaluation individualisée multiparamétrique

- **Terrain**
 - Age et comorbidités
 - Pathologie sous jacente, évolutivité, possibilités d'interruption IS
 - Type et cinétique de l'immunosuppression médicamenteuse
 - Immunophénotypage LT CD4/CD8 et cinétique
 - **Tableau clinique**
 - Cinétique d'aggravation
 - Troubles de la déglutition
 - **IRM cérébrale FLAIR, T1 gado, T2, diffusion**
 - Extension, atteinte sous-tentorielle
 - Stigmates inflammatoires
 - **PL avec PCR JCV quantitative (volume +++) et cinétique**
 - Intérêt PCR JC sang chez patient non VIH
 - **Si nécessaire, biopsie cérébrale stéréotaxique**
- 
- LEMP classique ou LEMP inflammatoire/IRIS
 - Probabilité de restauration des réponses antivirales
 - Risque d'EI « off the target » et d'IRIS

Approche personnalisée (LEMP classique)



Vigilance LEMP-IRIS et maintien des mesures de support

Conclusion

- **Infection opportuniste rare et grave**
- **Ne rien promettre – Survie possible dans un état compatible avec une bonne qualité de vie – Ne pas abandonner trop vite**
 - Rôle prédictif de l'évolution de la charge virale JC LCS
- **Immunothérapies adjuvantes associées à un faible niveau de preuve et à un index thérapeutique étroit → ne sont pas le « gold standard » pour tous les patients!**
 - Décision personnalisée d'immunothérapie tenant compte des possibilités de restauration immunitaire et du risque d'effet indésirable
 - Nécessité d'études prospectives
 - Essai international contrôlé ASCEND-JC PyV VSTs Q2 2023
 - PHRC 2020 Penalty (PEM – LEMP non VIH, Pr V. Pourcher)
 - Etude pilote NCT04781309, NT-I7 (IL7 recombinante de longue durée d'action, Dr Irene Cortese)
- **Besoin d'un traitement antiviral efficace +++**

Merci de votre attention

Toulouse PML study group, CHU de Toulouse et Infinity

- Pierre Delobel, Alexa Debard, Rebecca Lajaunie, Marine Joly, Xavier Boumaza (SMIT), Damien Biotti, Jonathan Ciron (Neurologie), Agnès Sommet, Vanessa Rousseau, Baptiste Bonneau (Méthodologie), Béatrice Pignolet, Florence Bucciarelli, Emmanuel Treiner, Roland Liblau (Immunologie), Sébastien Lhomme (Virologie), Fabrice Bonneville (Neuroradiologie)

Collaborateurs des deux cohortes

- Jacques Gasnault (AP-HP), Irene Cortese (NIH) et Paola Cinque (Milan)
- N. Pansu, C. Gollion, M. Benaiteau, C. Jacomet, N. Mele, A. Moulignier, F. Suarez, Y. Ruch, C. Tranchant, A. Lemaigen, S. Langner-Lemercier, R. Buzele, A. Guffroy, C. Chabrot, P. Tattevin, G. Melica, C. Hudzia, A. Salmon, K Bjornar Alstadhaud, H.K. Ofte, F. Kuhlmann, L. Gorza, H. Wille, E. Curlier, M. Hessamfar, F. Valour, T. Perpoint, I. Korálnik, F. Ader, K. Decaestecker, W. Vindrios, A. Guilbert, J.M. Boulesteix, S. Colin De Verdier, A. Roux, A. Patel, M. Fabian, A. Harel, B. Wyplosz, D. Roos-Weil, C. Pinnetti, S. Rauer, L Nitsch, A. Del Bello, I. Jelcic, W. Sühs, B. Grimbacher, Y. Göreci, C. Warnke, D. Clifford, O. Grauer, S. Gnanapavan, R. Wicklein, M. Beudel, M. Wijburg, N. Lambert, X. Engalenc, C. Kupper, A. Aouba, V. Manda, X. Brousse, M. Decours, H. Mrabet, F. Gourdon, P. Duffau, M. Le Marechal, R. Bernard-Valnet, A. Harel, J. Rakotoarison, Y. Leveneur, L. De Menibus, N. Grassl, F. Lifermann, F. Cohen-Aubart, D. Ney, Y. Schejter, J. Berger, JC. Ouallet