

Immunothérapie des infections virales

Illustration au cours de la leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

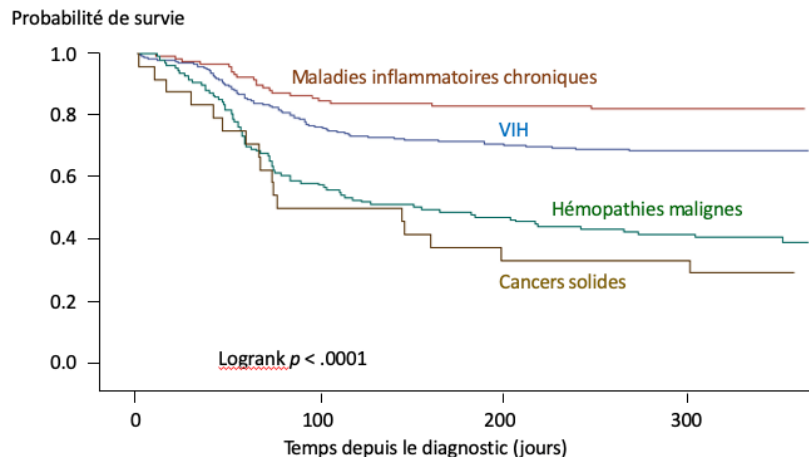
Thérapies utilisant la réponse immunitaire de l'hôte

- ➔ Font et feront partie de l'arsenal thérapeutique des maladies infectieuses
- ➔ Promouvoir des réponses immunitaires anti-infectieuses (parfois les moduler)

Approches	Cible (pathogène ou hôte)
Immunoglobulines humaines	Serumthérapie, Tetanos, Rage, VZV, CMV, VHB Plasma neutralisant (SARS-CoV2)
Anticorps monoclonaux	Nirsevimab (VRS), bnAbs (VIH), mAbs SARS-CoV-2 Rituximab (PTLD), Inhibiteurs de checkpoint immunitaire
Cytokines	G-CSF (neutropénie), IFN-a (VHC/VHB), IFN-g, GM-CSF (IFI), IL-7
Agonistes de TLR	Imiquimod (HPV)
Thérapie cellulaire	EBV, CMV, Adenovirus, Polyomavirus JCV et BKV Perspective CAR T cells

Leucoencéphalopathie multifocale progressive

- Infection opportuniste complexe du SNC liée au polyomavirus JC
- Patients porteurs d'une immunodépression cellulaire
- SNDS, France, 2010-2017:
 - Rare: Incidence 0,11 /100 000 PA [IC95% 0,10-0,12] (60-90/an)
 - Grave: Mortalité toute cause à 12 mois: 38% [IC95% 34-42]

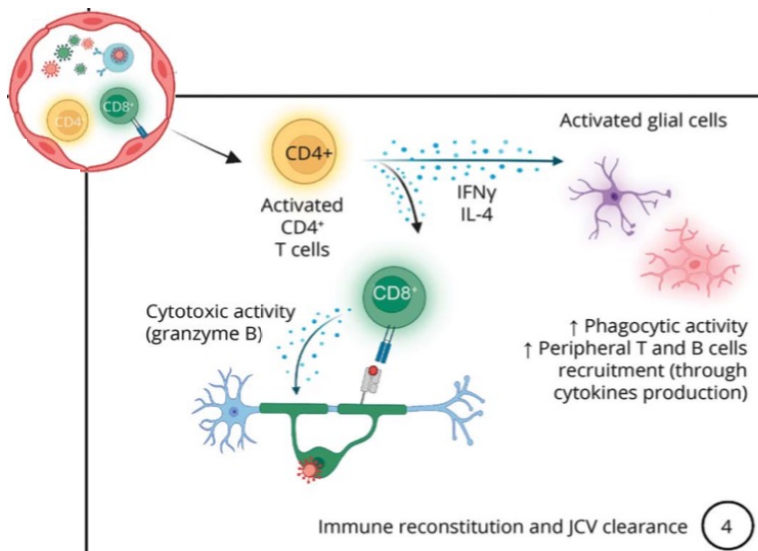


Mortalité toute cause à 12 mois du diagnostic:

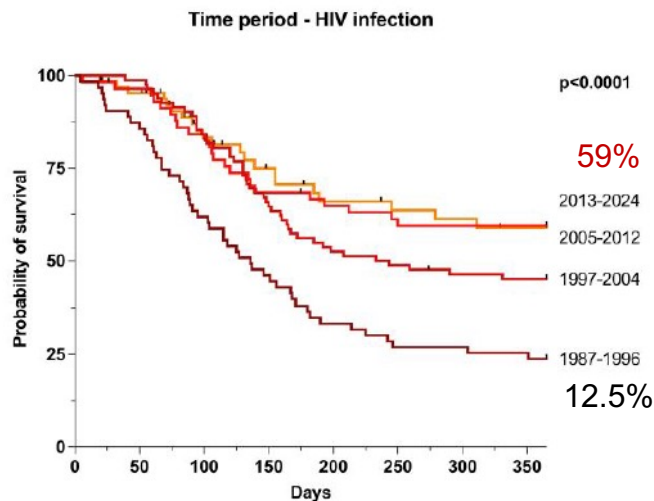
Maladies inflammatoires chroniques	17%
Infection VIH	33%
TOS	43%
Déficit immunitaire primitif	44%
Hémopathie maligne	61%
Cancer	69%

Pas de traitement antiviral

- Restauration des réponses lymphocytaires T CD4 et CD8 antivirales JC

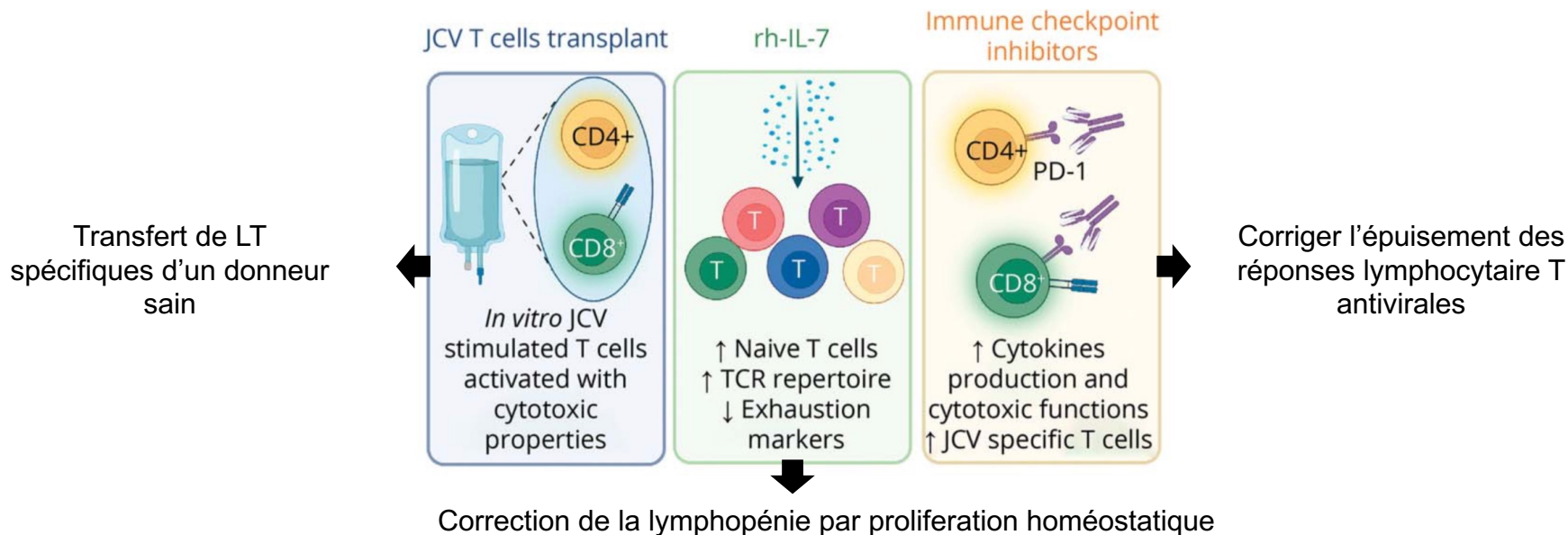


Cohorte rétrospective, San Raffaele Hospital, Milan



Stratégies d'immunothérapie

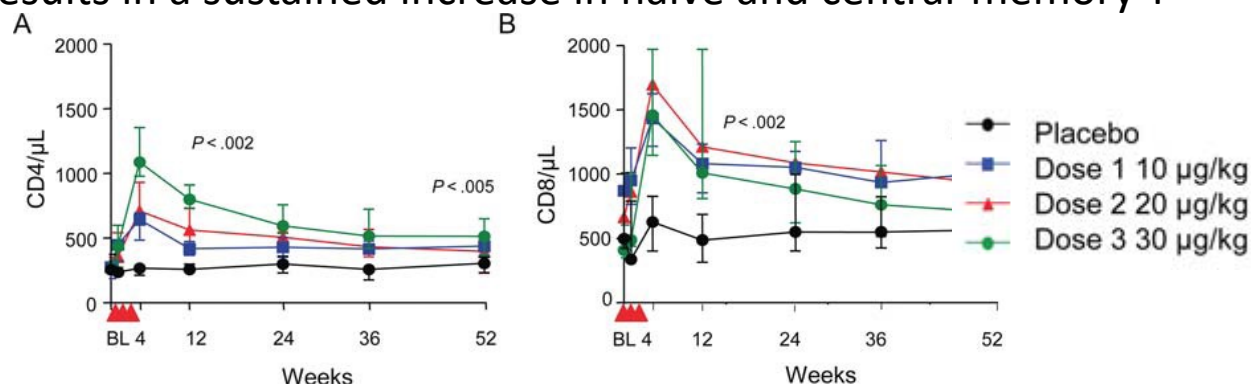
- Patients dont il est peu probable qu'une restauration immunitaire efficace puisse survenir en temps utile, ou en échec du standard de soin



Recombinant human interleukine-7 (rhIL-7)

- Multifunctional cytokine implicated in thymopoiesis, survival and homeostatic proliferation of peripheral naïve and memory CD4 and CD8 T cells
- Administration of rhIL-7 results in a sustained increase in naïve and central-memory T cell numbers

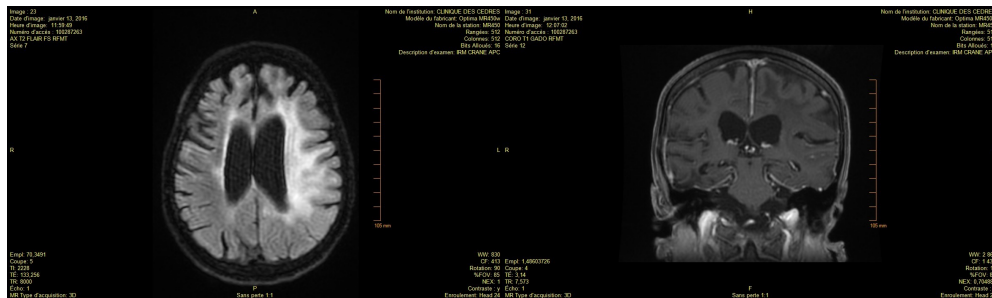
Phase I/IIa dose escalation study in HIV-infected patients with suboptimal immune recovery on ART



- IL-7-mediated enhancement of T cell functionality and repertoire diversity favor viral clearance in animal models of chronic infections (LCMV)

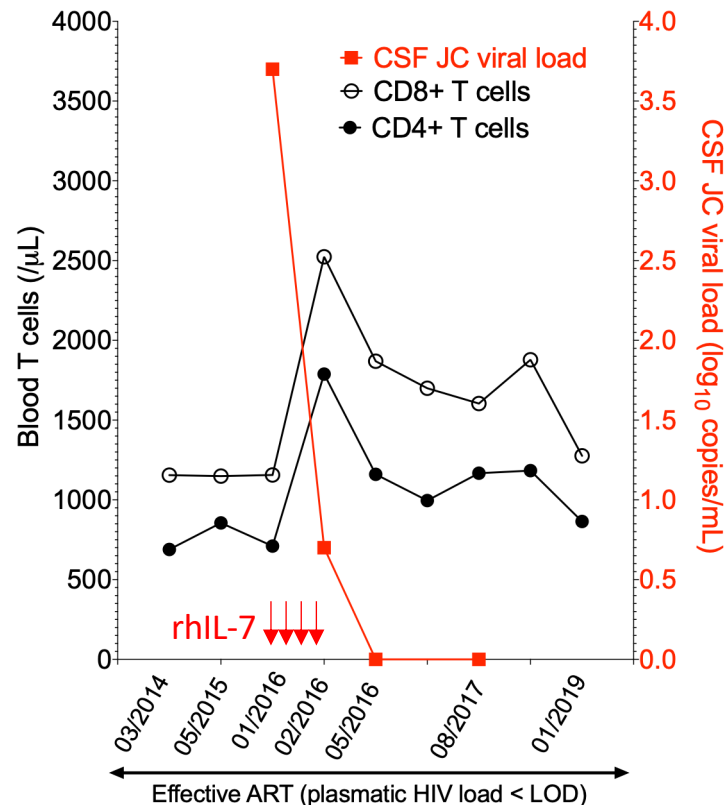
Clinical case

- 49 yo HIV-infected woman
- HAND 2013
 - Controlled by ABC + 3TC + DRV/r + MVC
 - Plasmatic and CSF HIV load < LOD since 2014
 - CD4 T cell count > 400/ μ L (>20%) since 2006
- 01/2016: seizures, hemiparesis related to PML



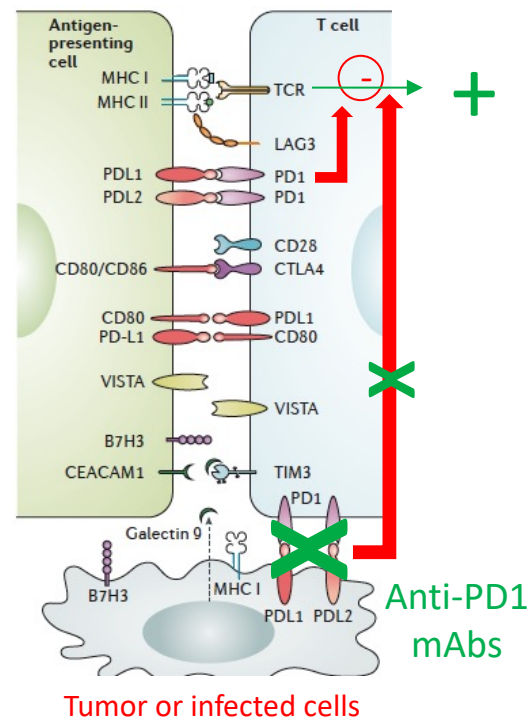
- rhIL-7 as a single intervention

VP1 ELIspot	Before rhIL-7	After rhIL-7
/10 ⁵ PBMC	4 to 7 spots	20 to 30 spots



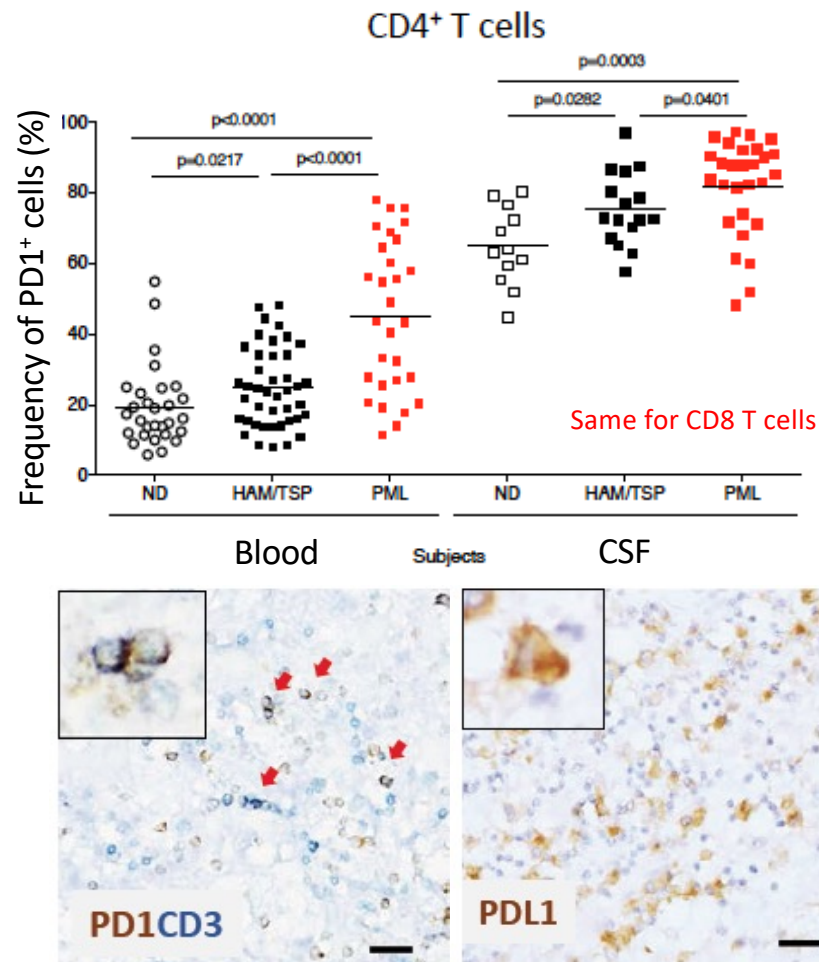
Immune exhaustion and immune checkpoint blockade

- Immune exhaustion is a shared mechanism of chronic infections and tumors, limiting T cell responses
 - Tumor or infected cells express ligands of inhibitory checkpoint receptors
 - Persistent antigen stimulation results in upregulation of inhibitory receptors on T cells
 - Heterogeneous states of dysfunctional effector T cells arising from effector cells
- Immune checkpoint blockade (ICB) represents a therapeutic perspective in chronic infections
 - Invigorating progenitor exhausted T cells
 - May contribute to pathogen clearance (HIV, HBV, HCV, fungi)



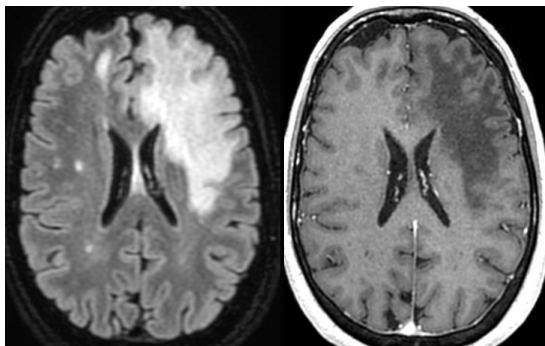
Rationale in PML

- PD-1 expression
 - is enriched on CD4 and CD8 T cells in blood and CSF of PML patients
 - is enriched on JCV-specific CD8 T cells in PML patients
- In vitro blockade of PD-1 increases T cell IFN- γ responses to JCV proteins
- T cells infiltrating PML lesions express PD-1, while CNS resident cells express PD-L1



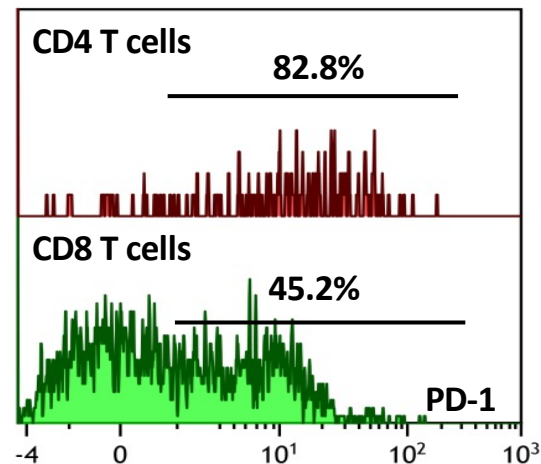
Clinical case

- 60-year-old woman with type-2 diabetes, but no personal or familiar history of infection
- May 2018: Progressive aphasia, executive disorders, hemiplegia
 - CSF JCV 200.000 copies/mL
 - Idiopathic profound lymphopenia
 - rhIL-7 not available



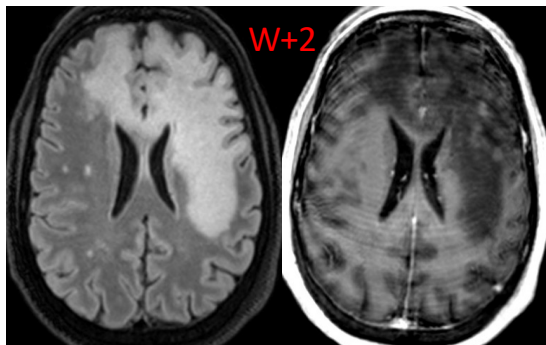
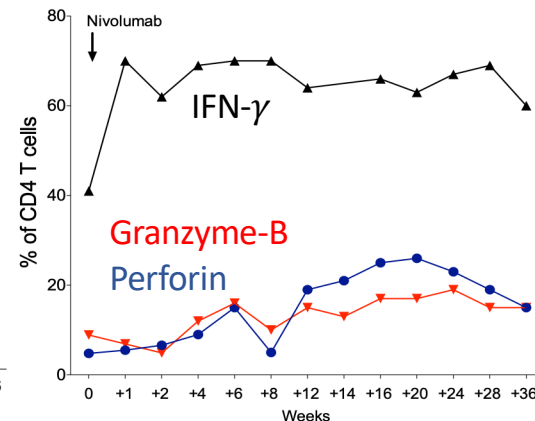
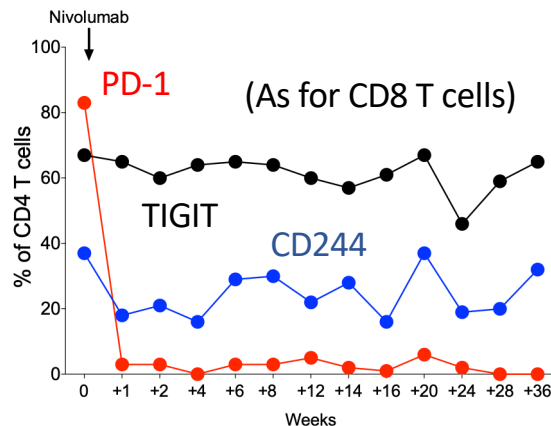
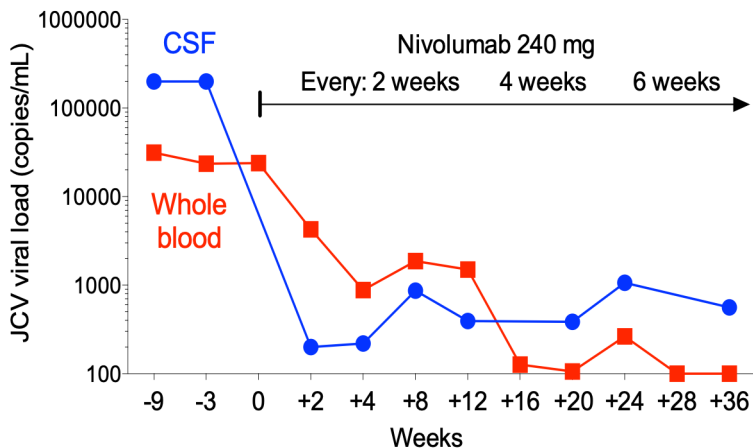
Blood	Cells/ μ L
CD3 ⁺ T cells	156
CD4 ⁺ T cells	8
CD8 ⁺ T cells	42
CD19 ⁺ B cells	5
CD3 ⁻ CD56 ⁺ NK cells	76

- PD-1 expression by T cells



- Compassionate use of Nivolumab was started on June 12th 2018 (W0)

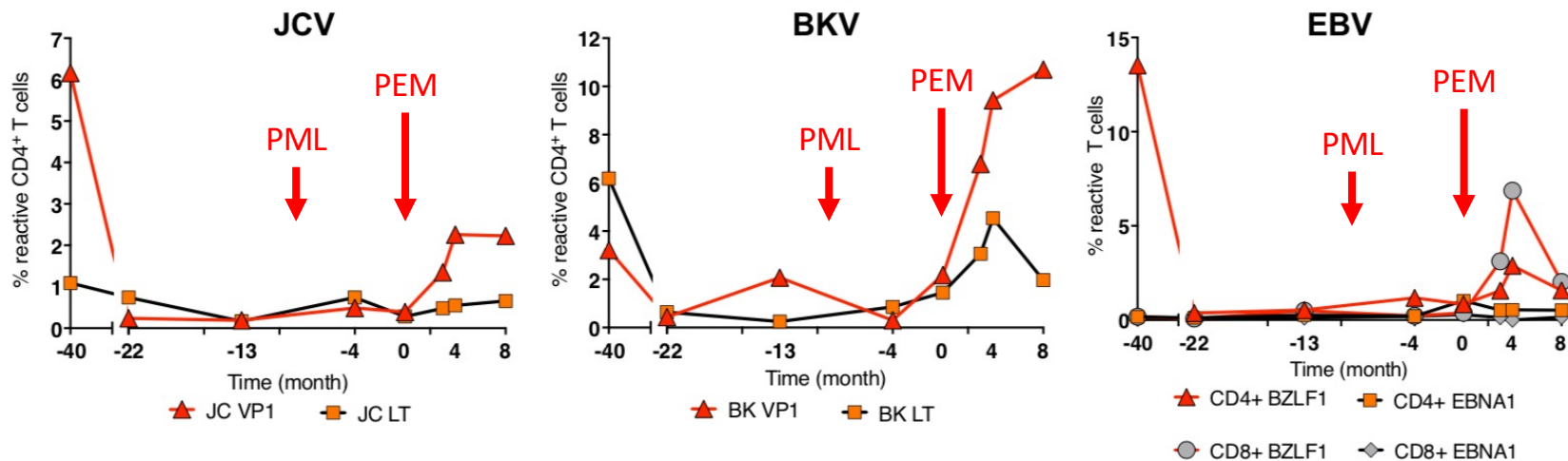
Clinical case



- Progressive worsening until July 2018 (drowsiness), then alertness improved and hemiplegia partly abated
- Repeated brain MRI showed PML stabilization and atrophy, although patient still presents severe dysexecutive defects
- No immune-related adverse event

Patient #2, 78-year-old man with CLL

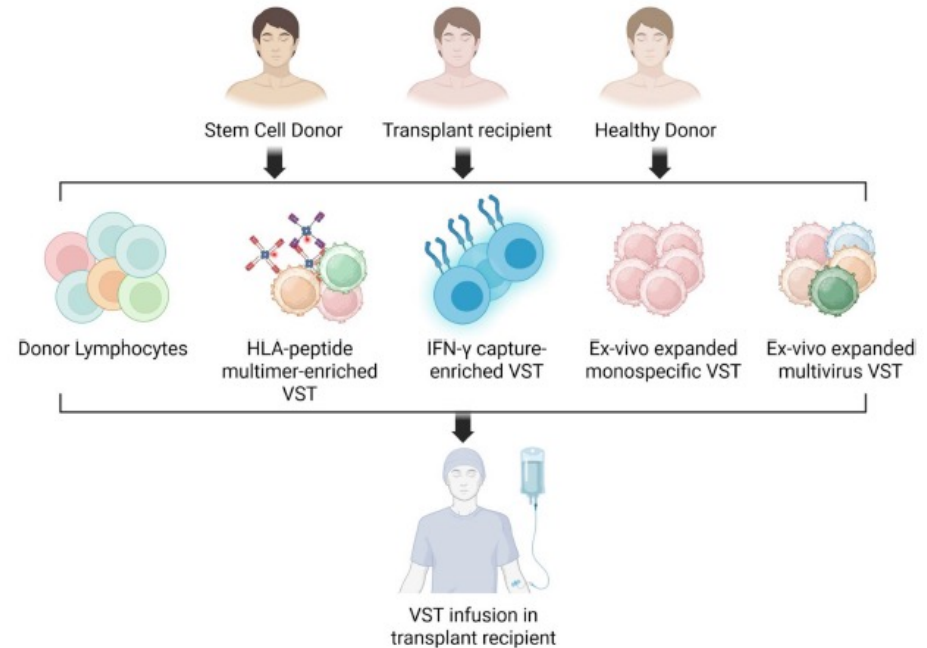
- Samples collected over a 3-year period prior to PML onset (M-7) and up to 8 months after initiating Pembrolizumab (M0)



Restoration of the T cell capacity to mount anti-viral immune responses was associated with a decrease in CSF JC viral load and clinical improvement

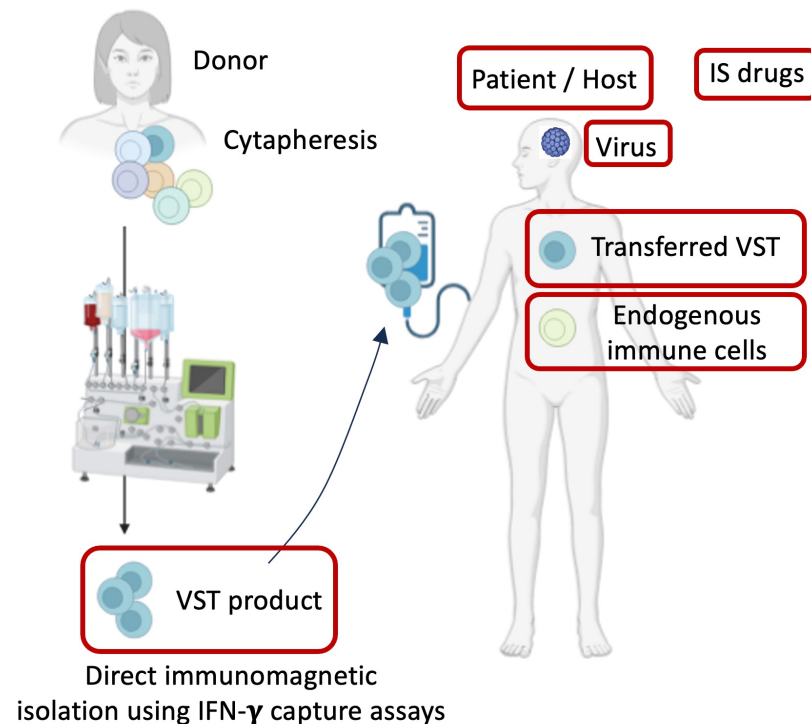
Transfer of virus specific T cells (VST)

- A promising strategy for the treatment of viral infections in immunocompromised patients
- Several strategies have been developed to generate PyV-specific T cells (PyVST)
 - Autologous or related donor
 - Ex vivo expansion or direct immunomagnetic isolation
 - Antigenic target BKV or JCV



France depuis 2016

- UTCT Nancy (Pr D. Bensoussan)
- Sélection immunomagnétique par capture LT IFN γ ⁺ après stimulation par peptides immunodominants BKV (VP1 et LTA γ)
- Donneur le plus souvent apparenté
- < 48h (mais 3 à 4 semaines au total)

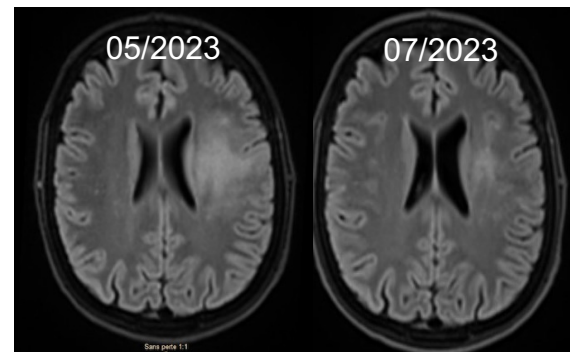


Illustration

- H, 49 ans, myélobiose 2013, Hydrea 2013-2014, Hydrea et Ruxo 2020, allo-HSCT 2021 haplo-identique 5/10, GvHD, ciclosporine arrêtée 2022
- 08/04/2023: Hémiparésie droite, PFC, dysarthrie, troubles du langage → LEMP
- Proposition VST approuvée par le groupe MTI-PP SFGM-TC, sœur, IFNg-capture, peptivator BKV
- Evolution:

	25/04/2023	24/05/2023	21/06/2023	25/07/2023	29/08/2023	30/10/2023
		VST-1	VST-2			
mRS	4	4	3	3	2	2
CD4/mm3		272	220	148	122	
ADN JC LCS	3,6 log	3,3 log	Négative (seuil 20 UI)	+ non quantifiable	Négative	Négative

- Progression myélobiose 10/23 (04/23?), IFN puis Ruxo, décès

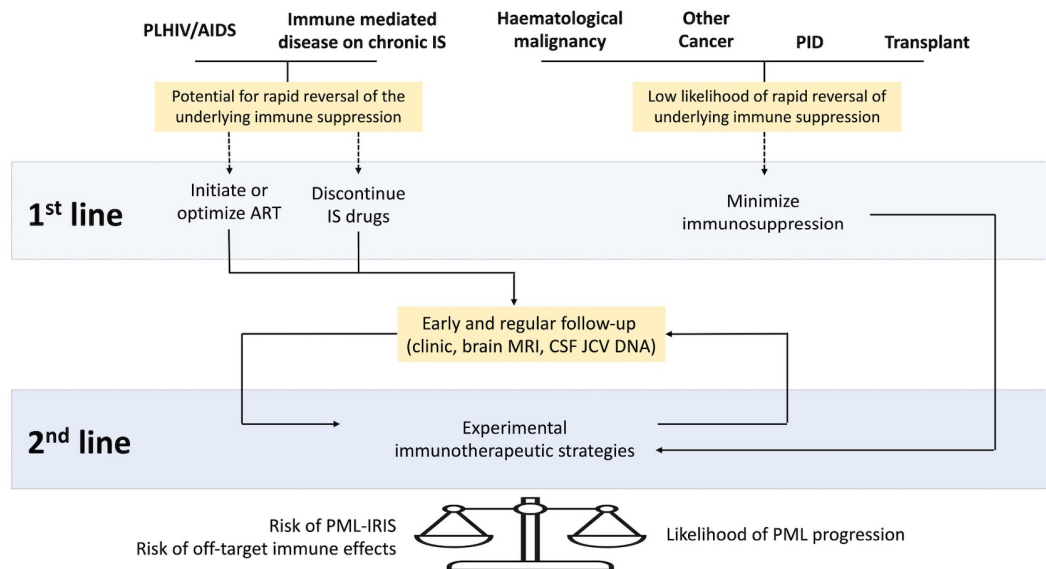


Stratégies d'immunothérapie

- Faible niveau de preuve (séries rétrospectives)

	IL7rh (n=64)	aPD1 (n=79)	VST (n=64)
VIH	42%	15%	6%
Hémopathies malignes	25%	48%	51%
Maladies inflammatoires	21%	10%	19%
Déficit immunitaire primitif	20%	18%	14%
Transplanté	6%	3%	3%
Nombre médian d'injections (IQR)	3.5 (3-4)	3 (2-4)	3 (2-3)
Survie à 12 mois	55%	52%	56%
Décès lié à la LEMP	28/28	26/38 (68)	22/28 (79)
Délai entre initiation et décès (jours, IQR)	42 (24–61)	59 (35-96)	72 (46–151)
Score mRS médian des survivants (IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)
% patients développant IRIS	8%	19%	8%
% patients avec effets secondaires	22%	30%	3%

Approche individualisée



Pour quel patient proposer une immunothérapie?

Choix de la stratégie d'immunothérapie?

- Identification de facteurs prédictifs de réponse +++
- Risques d'IRIS-LEMP et d'effets indésirables auto-immuns?
- Disponibilité?
 - Arrêt AAC IL7rh 08/2023
 - Donneur de VST anti-JCPyV?

RCP « Infections du SNC par le virus JC »

- RCP « réactive » depuis 10/2023, créée à la demande de l'ANSM
 - Infectiologie : Pr. V. MARTINEZ (Paris), Pr. G. MARTIN-BLONDEL (Toulouse)
 - Neurologie : Pr. B. STANKOFF (Paris), Dr. J. GASNAULT (Paris), Pr. N. WEISS (Paris)
 - Hématologie : Pr. D. ROOS-WEIL (Paris)
 - Immunologie : Dr. Y. TAOUFIK (Paris), Dr E. TREINER (Toulouse)
 - Thérapie cellulaire : Pr. D. BENSOUSSAN (Nancy) ➔ *Lien groupe MTI-PP SFGM-TC*
 - Virologie : Pr. S. LHOMME (Toulouse), Pr. A.S. L'HONNEUR (Paris)
 - Neuroradiologie : Pr. F. BONNEVILLE (Toulouse), Dr N. SHOR (Paris)
- Associée à un registre prospectif (THEOREM, n=213 à date)
- rcp-jc@chu-toulouse.fr

Conclusion

- Infection opportuniste rare et grave
- 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
 - 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 +++