

Intérêt des inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans la prise en charge des LEMP

Pr. Guillaume Martin-Blondel

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse
& UMR INSERM/CNRS 1043, Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan

Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

Intervenant : Martin-Blondel Guillaume

Titre : Intérêt des inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans la prise en charge des LEMP

L'orateur ne
souhaite pas
répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

OUI NON

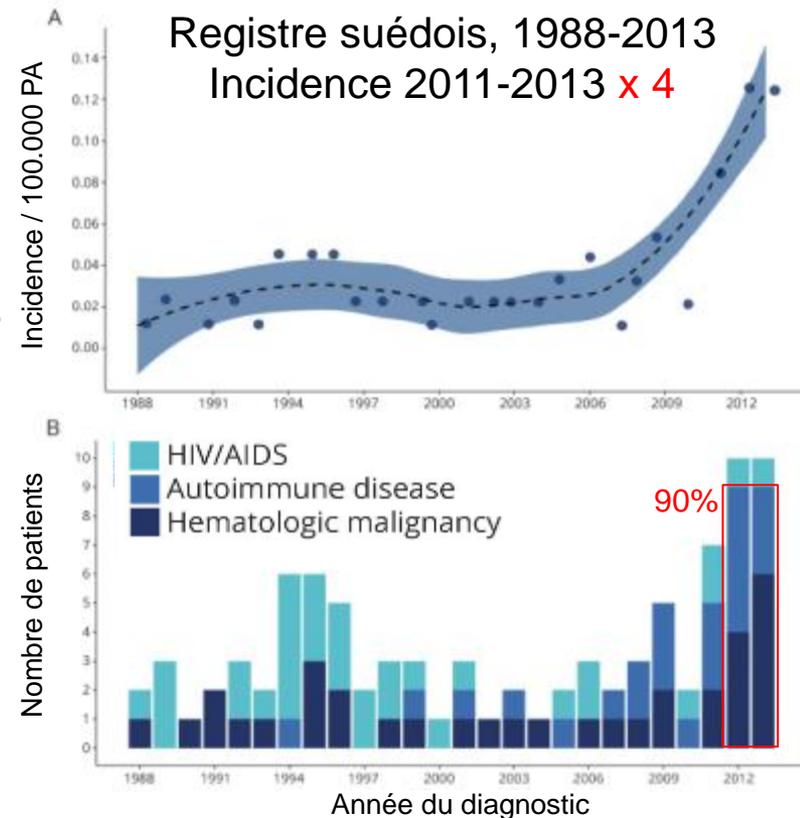
OUI NON

OUI NON

OUI NON

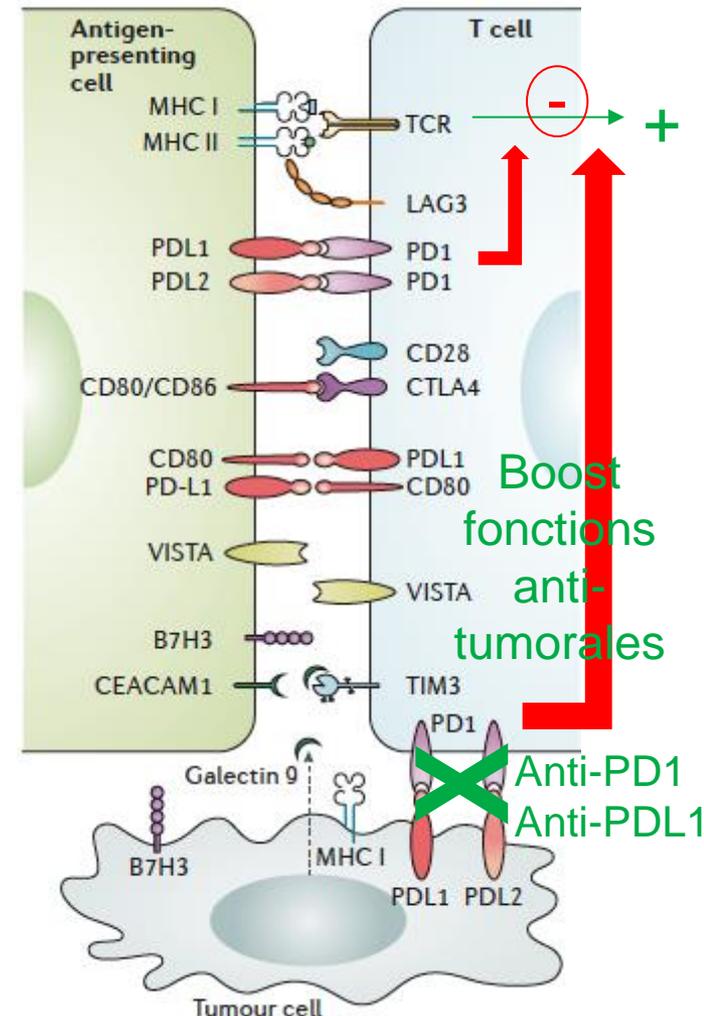
La LEMP en 2019

- **Maladie rare dont l'incidence augmente**
 - Diminution de la part relative à l'infection VIH
- **24 à 83% de mortalité selon le terrain**
 - Pas de traitement antiviral
 - Restauration des réponses immunitaires T antivirales
- **Approches immunothérapies**
 - Interleukine-7 recombinante humaine
 - Transfert de LT antiviraux
 - Vaccination thérapeutique
- **Autres stratégies thérapeutiques nécessaires**



Molécules de checkpoint immunitaire

- **Panel de molécules exprimées par les LT limitant leur activation après liaison avec leurs ligands exprimés par les CPA**
 - Axes PD1-PDL1 et CTLA4-CD80/CD86
 - Tolérance et régulation des réponses immunitaires
- **Mécanisme d'évasion immunitaire**
 - Cancers → altération des fonctions effectrices LT
 - Inhibiteurs de checkpoint immunitaire (Nobel 2018)

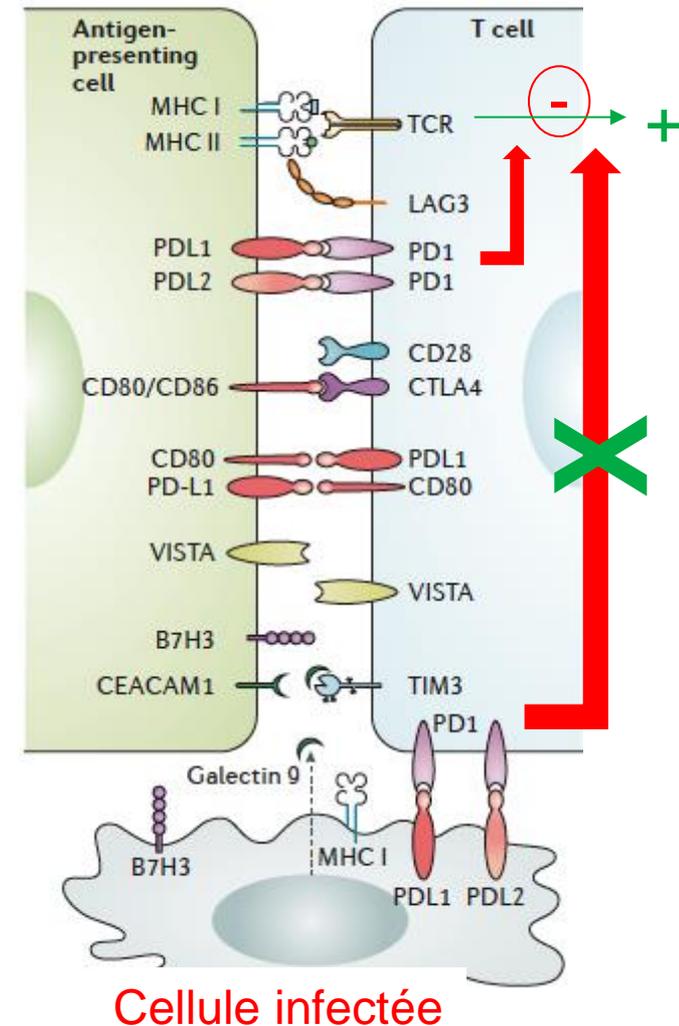


- Effets secondaires auto-immuns (10-20% grade 3/4)

Checkpoint immunitaire et infection chronique

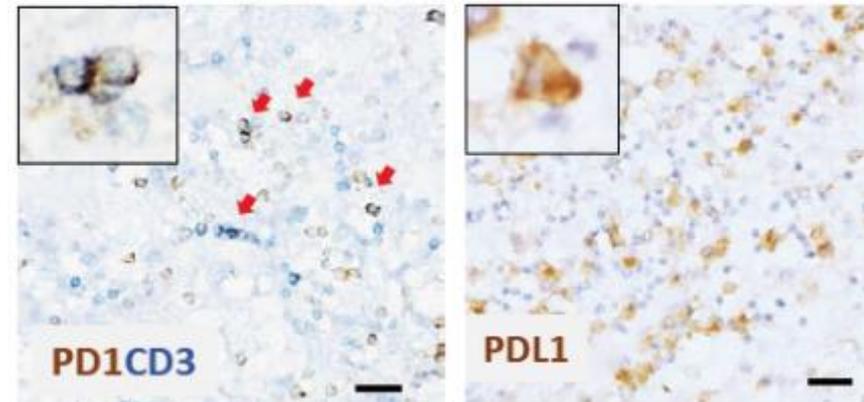
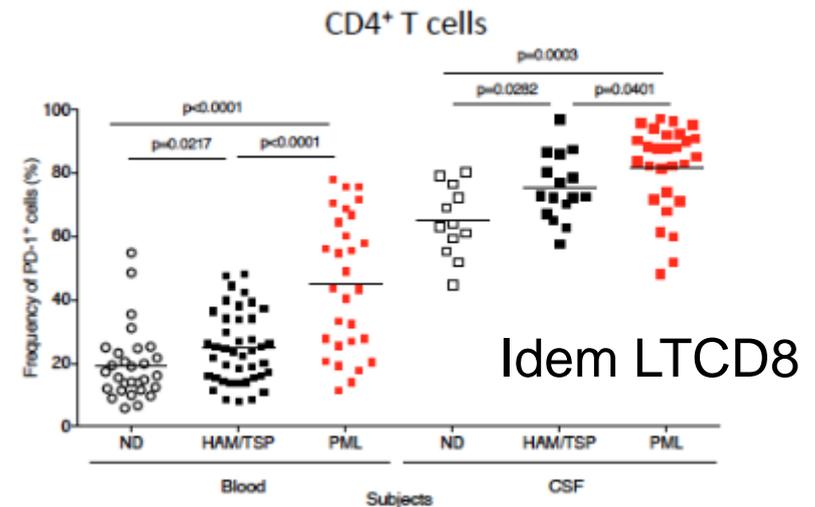
Mécanismes d'évasion immunitaire partagés

- Stimulation antigénique chronique
- Altérations fonctions effectrices anti-infectieuses et réponses vaccinales
- Perspectives thérapeutiques
 - Paludisme: clairance parasitaire, immunité vaccinale
 - VIH: réponses spécifiques, réversion latence, élimination cellules infectées, vaccination
 - VHB: clairance virale et séroconversion Ag HBs
 - Kaposi-VIH: rémission
 - Sepsis: réversion immunoparalysie
- Risque d'immunopathologie (« IRIS » tuberculose)



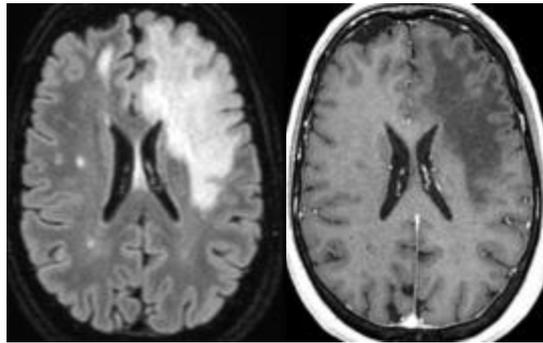
Checkpoint immunitaire et LEMP

- Intérêt thérapeutique d'anticorps bloquant les molécules de checkpoint immunitaire?
 - ➔ Faisceau d'arguments:
 - LTCD4 et CD8 PD1⁺
 - Enrichissement expression PD1 par les LTCD8 anti-JC
 - LT PD1⁺ infiltrant le parenchyme cérébral et cellules résidentes PD-L1⁺
 - Inhibition PD1 *in vitro* majeure réponses T_H1 anti-JC

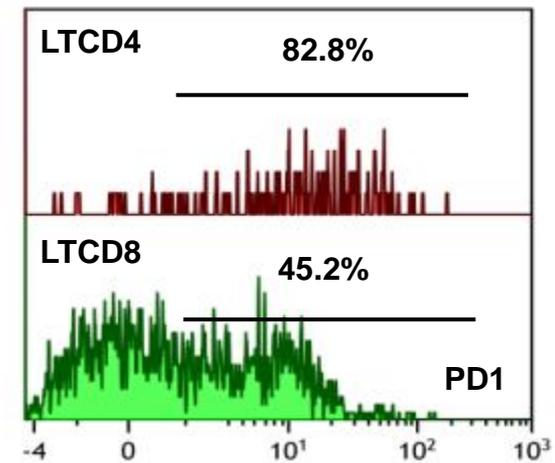


Illustration

- Femme 60 ans, DT2, sans antécédent personnel ou familial d'infection
- Mai 2018: Tableau progressif de troubles phasiques, exécutifs et d'hémiplégie



- Expression PD1

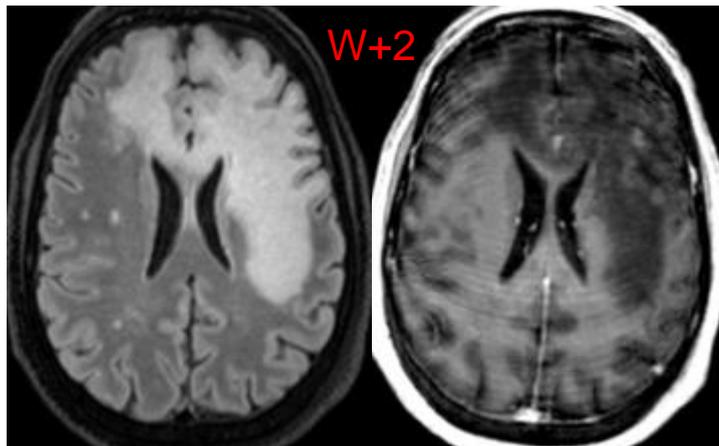
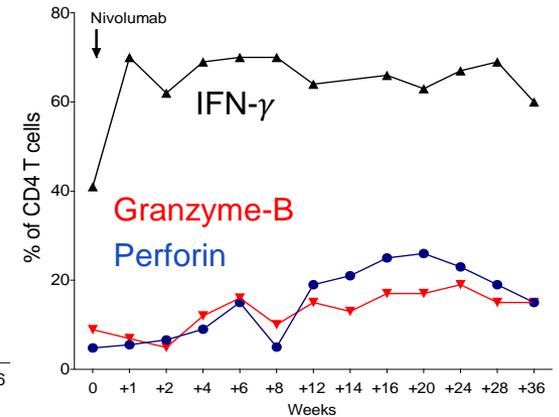
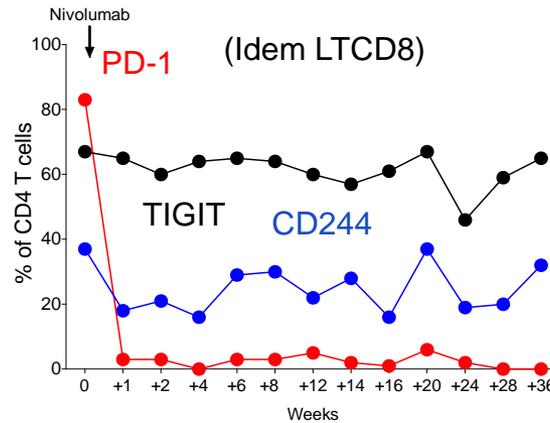
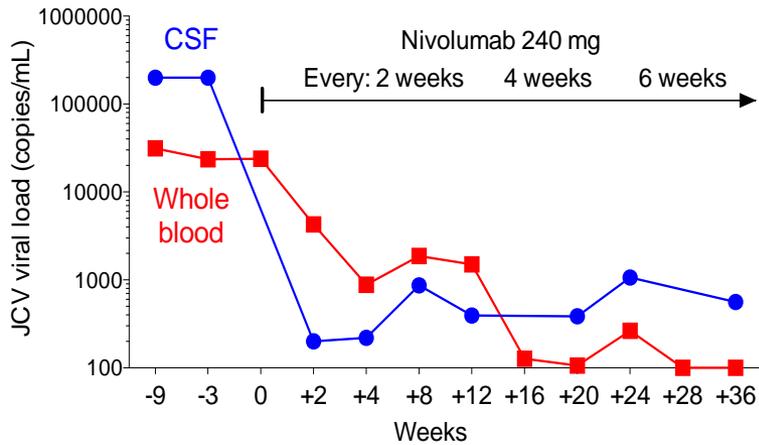


- Charge virale JC LCS
200.000 copies/mL
- Lymphopénie profonde
 - Bilan étiologique négatif
 - NGS non contributif
- Pas d'accès à cette période à l'IL7rh

Sang	/ μ L
LTCD3	156
LTCD4	8
LTCD8	42
LB	5
NK CD3 ⁻ CD56 ⁺	76

Proposition anticorps anti-PD1 (nivolumab)
à titre compassionnel à partir du 12/06/2018 (W0)

Illustration



- Aggravation progressive jusqu'en juillet 2018 (léthargie), puis normalisation vigilance, amélioration hémiparésie
- Stabilisation IRM de la LEMP et atrophie (séquelles dysexécutives majeures)
- Nivolumab toutes les 4 puis 6 semaines
- Pas d'effet indésirable auto-immun

10 patients (publiés)

Patient	Terrain	Traitement	Evolution				
			Réponses anti-JC	Charge virale JC LCS	Evolution IRM	Evolution MRS	Réponse globale
Cortese-1	LLC-Chimio	Pembro. x 3	ND	Stable (faible)	Stable	0	Stabilisation
Cortese-2	LLC-Chimio/Ibrutinib	Pembro. x 2	DéTECTABLE	Diminution	Amélioration	0	Stabilisation
Cortese-3	VIH/SIDA	ARV + Pembro. x 2	ND	IndéTECTABLE	Amélioration	-1	Amélioration
Cortese-4	Lymphome-Chimio	Pembro. x 2	Non déTECTABLE	Pas de diminution	Aggravation	+1	Aggravation
Cortese-5	ID primitive	Pembro. x 3	DéTECTABLE	IndéTECTABLE	Amélioration	-1	Amélioration
Cortese-6	ID primitive	Pembro. x 2	Non déTECTABLE	Pas de diminution	Aggravation	+1	Aggravation
Cortese-7	Lymphome-Chimio	Pembro. x 1	DéTECTABLE	IndéTECTABLE	Stable	0	Stabilisation
Cortese-8	VIH/SIDA	ARV + Pembro. x 2	DéTECTABLE	Diminution	Stable	0	Stabilisation
Rauer	DICV-lymphome	Pembro.x 12	ND	IndéTECTABLE	Amélioration (IRIS)	ND	Amélioration
Walter	ID primitive	Nivo. x 15	ND	Diminution	Amélioration (IRIS)	ND	Amélioration

- Amélioration 4/10, stabilisation 4/10, aggravation 2/10

10 patients (publiés)

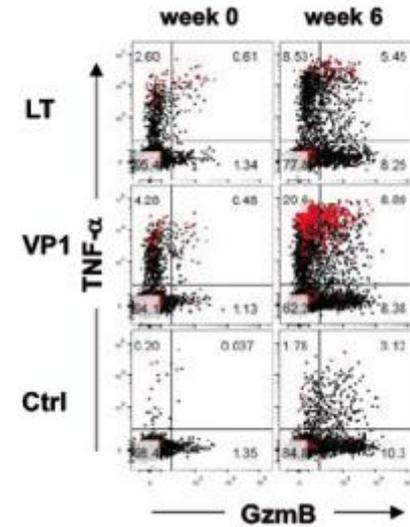
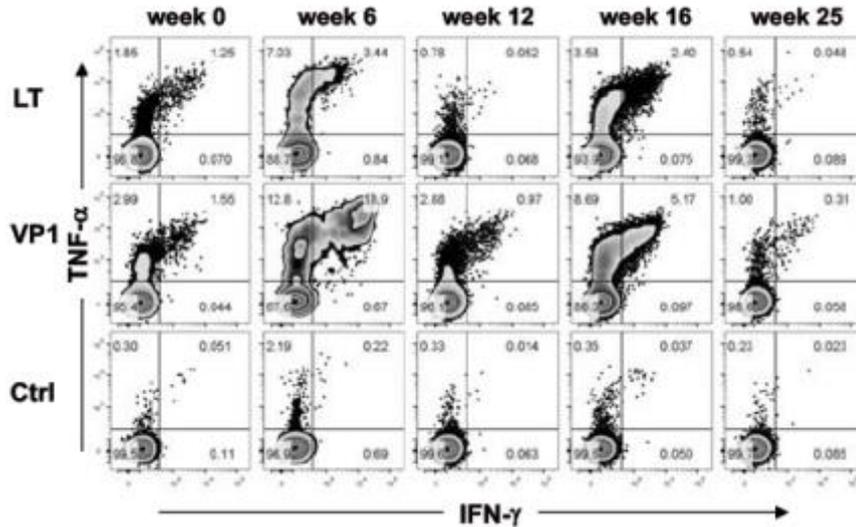
Patient	Terrain	Traitement	Evolution				
			Réponses anti-JC	Charge virale JC LCS	Evolution IRM	Evolution MRS	Réponse globale
Cortese-1	LLC-Chimio	Pembro. x 3	ND	Stable (faible)	Stable	0	Stabilisation
Cortese-2	LLC-Chimio/Ibrutinib	Pembro. x 2	DéTECTABLE	Diminution	Amélioration	0	Stabilisation
Cortese-3	VIH/SIDA	ARV + Pembro. x 2	ND	IndéTECTABLE	Amélioration	-1	Amélioration
Cortese-4	Lymphome-Chimio	Pembro. x 2	Non détECTABLE	Pas de diminution	Aggravation	+1	Aggravation
Cortese-5	ID primitive	Pembro. x 3	DéTECTABLE	IndéTECTABLE	Amélioration	-1	Amélioration
Cortese-6	ID primitive	Pembro. x 2	Non détECTABLE	Pas de diminution	Aggravation	+1	Aggravation
Cortese-7	Lymphome-Chimio	Pembro. x 1	DéTECTABLE	IndéTECTABLE	Stable	0	Stabilisation
Cortese-8	VIH/SIDA	ARV + Pembro. x 2	DéTECTABLE	Diminution	Stable	0	Stabilisation
Rauer	DICV-lymphome	Pembro.x 12	ND	IndéTECTABLE	Amélioration (IRIS)	ND	Amélioration
Walter	ID primitive	Nivo. x 15	ND	Diminution	Amélioration (IRIS)	ND	Amélioration

- Amélioration 4/10, stabilisation 4/10, aggravation 2/10
- Impact pronostique de la détection de réponses fonctionnelles anti-JC?

Réponses fonctionnelles anti-JC

Patient 5

Production
TNF α et
IFN γ par
LTCD4



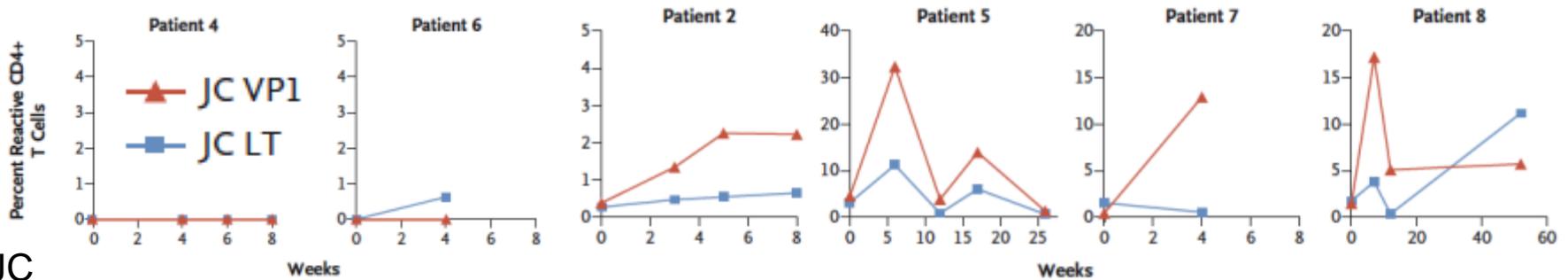
Production
TNF α , GzmB
et IL2 par
LTCD4

■ IL-2

Patients non répondeurs

Patients répondeurs

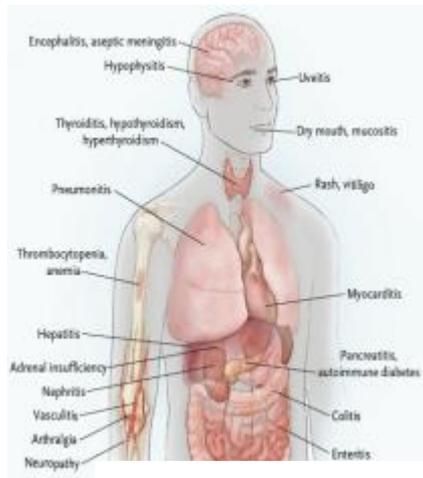
LTCD4 TNF α ^{hi} IFN γ ^{hi}



CV JC

	Patient 4	Patient 6	Patient 2	Patient 5	Patient 7	Patient 8
Pre	26494	28350	6000	5248	261	286
Post	22948	23194	338	< LOD	< LOD	53

Limite des effets secondaires auto-immuns



- **Anti-PD1/PDL1: 10% grade 3/4**
 - Colite, cytolyse, arthrite, myosite, pneumopathie (pathologie dermatologique, endocrinopathie)
 - Corticoïdes +/- anti-TNF ou MTX ou MMF
- **Complications infectieuses**
 - 740 patients traités pour mélanome, 54 infections sévères (7%)

Characteristic (n = 740 Patients)	Overall	Serious Infection?		P Value	OR (95% CI)
		Yes (n = 54)	No (n = 686)		
Age, y, mean (range)	63 (4–93)	61.6 ± 2.0	63.0 ± 0.5	.47	
Male sex	469 (63)	40 (74)	430 (63)	.11	1.70 (.90–3.09)
Prior chemotherapy	229 (31)	20 (37)	209 (30)	.36	1.34 (.76–2.39)
Prior temozolomide	142 (19)	12 (22)	130 (19)	.59	1.22 (.64–2.36)
Corticosteroid use	339 (46)	46 (85)	293 (43)	<.0001	7.71 (3.71–16.18)
Infliximab use	54 (7)	13 (24)	41 (6)	<.0001	4.74 (2.27–9.45)

- **10 patients LEMP traités par anti-PD1:**
 - 3/10 (1 Pso, 1 rash, 1 diarrhée), aucun n'ayant nécessité de traitement systémique
 - Impact d'un traitement immunosuppresseur sur le contrôle de la LEMP?

Conclusion

- **L'inhibition de l'axe PD1-PDL1 pourrait permettre la restauration des réponses immunitaires T antivirales, le contrôle de la réplication virale et la stabilisation de la LEMP**
- **Perspective thérapeutique immédiatement disponible**
- **Etudes prospectives nécessaires**
 - Place des différentes immunothérapies
 - Modalités d'utilisation
 - Gestion des effets indésirables auto-immuns

LEMP: « Time is brain »

LEMP

↓
Arrêt des immunosuppresseurs / initiation ARV

↓
Immunothérapie (formes non inflammatoires)

IL7rh? Anti-PD1?

- Accessibilité?
- Financement?

Evaluation
2 à 4
semaines

↓
Contrôle de la réplication virale JC?

Détection de réponses anti-JC?

↓
Oui

Poursuite

Non

→ Transfert de LT
spécifiques (?)

Remerciements

- **Immune Checkpoint Inhibitors in PML Study Group**
 - Emmanuel Treiner
 - François Vergez
 - Roland Liblau
 - Catherine Mengelle
 - Fabrice Bonneville
 - Pierre Delobel
 - Guillaume Martin-Blondel