

Immunothérapie de la LEMP par Interleukine-7

Une cohorte rétrospective multicentrique de 64 patients

Rébecca Lajaunie¹, Ilaria Mainardi², Jacques Gasnault³, Vanessa Rousseau¹, Agnès Sommet¹, Paola Cinque², et Guillaume Martin-Blondel^{1,4}

¹ CHU de Toulouse, ² San Raffaele Scientific Institute, Milan, ³ AP-HP, ⁴ Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires

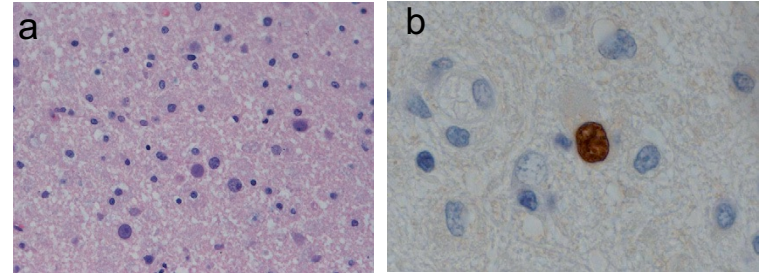
Pour le groupe IT-PML-IL7

Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

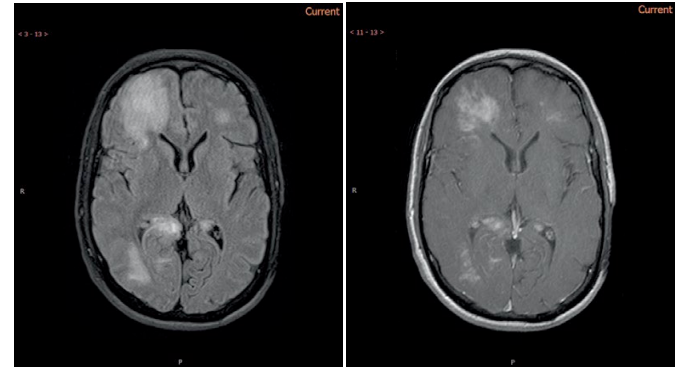
- Intérêts financiers : Aucun
- Liens durables ou permanents : Aucun
- Interventions ponctuelles : Aucun
- Intérêts indirects : Aucun

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

- Infection lytique des oligodendrocytes par le virus JC dans un contexte d'immunodépression cellulaire
- 24 à 83% de mortalité selon le terrain
 - Pas de traitement antiviral
 - Restauration des réponses immunitaires T antivirales
- **Stratégies favorisant cette restauration immunitaire**



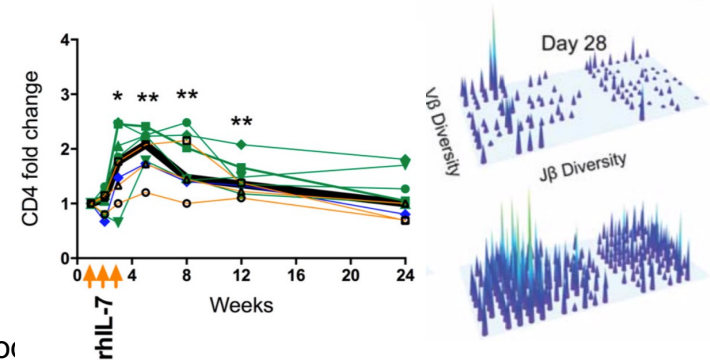
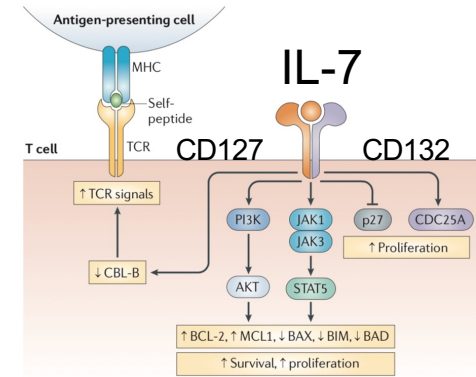
Examen anatomo-pathologique : oligodendrocytes infectés (a), avec hybridation *in situ* + pour JCV (b)



IRM T2 et T1 + Gadolinium : lésions de LEMP compliquée d'IRIS post introduction d'ARV

Interleukine-7

- Cytokine produite par les cellules stromales non hématopoïétiques
 - Rôle clef dans l'homéostasie lymphocytaire: Thymopoïèse, survie et expansion LT naïfs, génération et maintenance LT mémoires
 - IL-7 recombinante humaine (IL-7rh) chez patients lymphopéniques: Expansion des LT CD4+ et CD8+ naïfs et mémoires, amélioration de leur fonctionnalité et de la diversité du répertoire du TCR
- Evolution favorable de 11/12 patients traités par IL-7rh pour une LEMP et publiés depuis 2010

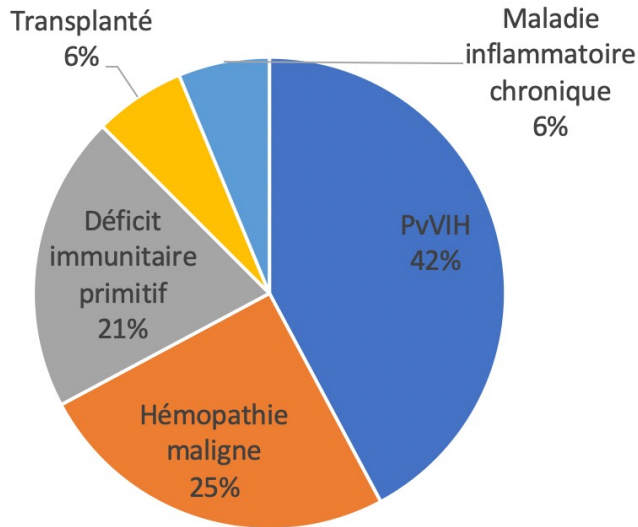


Objectifs et méthodes

- Décrire la survie à 12 mois après administration d'IL-7rh, identifier d'éventuels facteurs prédictifs associés à la survie, et rapporter la tolérance du traitement
- **Cohorte multicentrique rétrospective**
 - Fichier des traitements compassionnels LEMP par IL-7rh délivré par Cytheris/Revimmune entre 2007 et 2020
 - Inclusion: Adultes, LEMP prouvée par PCR JCV LCR et/ou histologie, au moins une injection ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ d'IL-7rh
 - Non-inclusion : autre immunothérapie, données manquantes
 - Inscrite au registre interne du CHU Toulouse sous le numéro RnIPH 2020-96

Caractéristiques lors de l'initiation IL-7rh

- 85 patients traités → 64 patients inclus (21 patients non-inclus dont 13 pour données manquantes)



Caractéristiques lors de l'initiation IL-7rh

LEMP prouvée (%)	64 (100)
Sexe masculin (%)	37 (57,8)
Age médian (IQ ₂₅₋₇₅)	53 (41-66,5)
Immunosuppresseurs dans les 5 ans (%)	28 (43,8)
Score de Rankin médian (IQ ₂₅₋₇₅)	4 (3-4)
Nombre de lobes atteints (IQ ₂₅₋₇₅)	4 (3-5)
Patients avec lésions Gado ⁺ (%)	13 (21)
Médiane LT CD4 ⁺ /μL (IQ ₂₅₋₇₅)	132,5 (66-302,5)
Médiane LT CD8 ⁺ /μL (IQ ₂₅₋₇₅)	452,5 (139-922)
Médiane CV JC LCS log copies/mL (IQ ₂₅₋₇₅)	3,9 (2,7-4,4)

Traitement

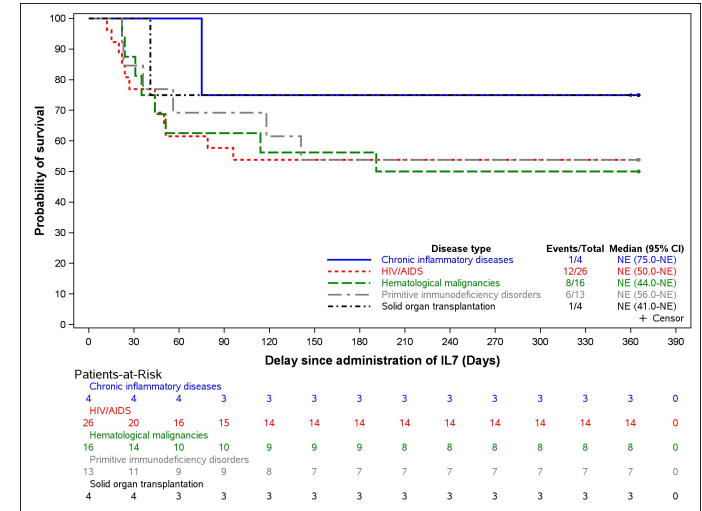
- **PvVIH:** Introduction ARV pour tous les PVVIH (1/27 sans contrôle strict au décours)
- **LEMP iatrogènes:** allègement ou arrêt des traitements immunosuppresseurs pour les patients sous immunosuppresseurs lors du diagnostic de LEMP (13/14)
- **Traitements additionnels:** Mirtazapine (29,7%), Mefloquine (4,7%), IgIV (9,4%)
- **IL-7rh:**

Délai médian symptômes – IL-7rh (IQ ₂₅₋₇₅ , jour)	78 (52-154)
IL-7rh 10 µg/kg/injection (%)	51 (86)
IL-7rh intra-musculaire (%)	47 (79)
3 or 4 injections d'IL-7rh (%)	56 (87,5)

Survie à 12 mois de l'initiation IL-7rh

- Survie = 54,7%

	Tous (n=64)	VIH (n=27)	HM (n=16)	DIP (n=13)	TOS (n=4)	MAI (n=4)
Survivants (%)	35 (54,7)	14 (51,9)	8 (50)	7 (53,9)	3 (75)	3 (75)
Décès toute cause (%)	28 (43,8)	12 (44,4)	8 (50)	6 (46,2)	1 (25)	1 (25)
Perdu de vue (%)	1 (1,6)	1 (3,7)	0	0	0	0
Délai médian IL-7rh - décès, jours (IQ ₂₅₋₇₅)	42,5 (23,8- 60,8)	35,5 (21,5- 50,3)	39,5 (29,3- 66,8)	46 (26,3- 102,5)	41	75



- Survie similaire pour les 3 groupes principaux (VIH, Hémopathie maligne et déficit immunitaire primitif)
- 28 décès en lien avec la LEMP, quasi-totalité < 4 mois
- mRS médian des survivants : 3 (IQ₂₅₋₇₅ 2-4)

Facteurs prédictifs de la survie lors de l'initiation IL-7rh

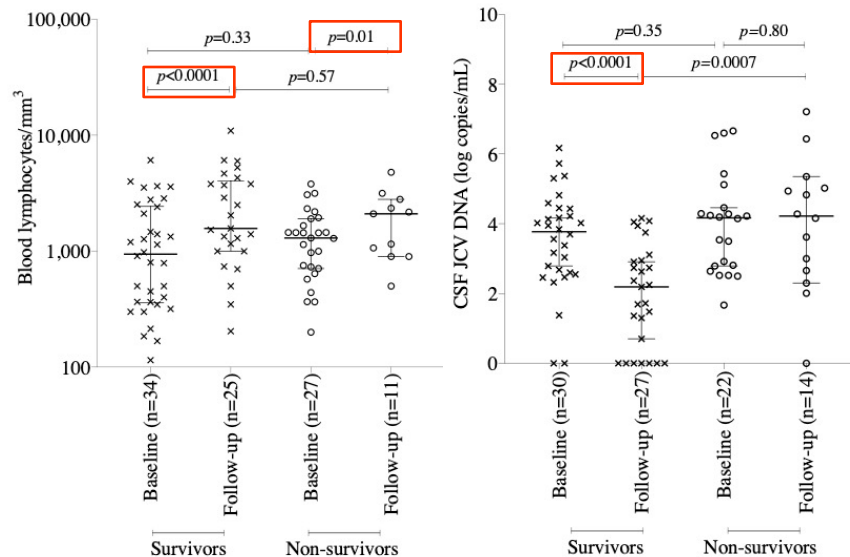
Analyse sur 47 patients sans donnée manquante		Analyses univariées		Analyses multivariées	
		OR (95 % IC)	p-value	OR (95 % IC)	p-value
Sexe	Masculin	1		1	
	Féminin	4.0 (1.2-13.6)	0.029	7.4 (0.9-58.1)	0.057
Age	< 65	1		1	
	≥ 65	0.34 (0.09-1.3)	0.11	0.18 (0.023-1.5)	0.11
Pathologie sous-jacente	Non-PVVIH	1		1	
	PVVIH	1.2 (0.37-3.8)	0.76	0.64 (0.042-9.8)	0.75
Immunosuppresseurs	Non	1		1	
	Oui	0.56 (0.18-1.8)	0.34	0.52 (0.059-4.6)	0.56
Score de Rankin	4-5	1		1	
	0-3	2.1 (0.58-7.3)	0.26	3.0 (0.49-18.7)	0.23
Prise de contraste à l'IRM	Yes	1		1	
	No	0.62 (0.13-2.8)	0.54	3.0 (0.35-25.7)	0.32
Nombre de lobes	> 2	1		1	
	≤ 2	17.9 (0.81-392.8)	0.067	7.4 (0.36-151.8)	0.19
Lymphocytes (/μL)	< 1500	1		1	
	≥ 1500	2.4 (0.54-10.5)	0.25	0.88 (0.089-8.5)	0.91
LT CD4 (/μL)	< 200	1		1	
	≥ 200	0.52 (0.15-1.7)	0.28	0.66 (0.12-3.7)	0.64
LT CD8 (/μL)	< 120	1		1	
	≥ 120	0.35 (0.082-1.5)	0.16	0.4 (0.042-3.9)	0.43
CV JC LCS (log copies/mL)	Médiane (IQ ₂₅₋₇₅)	0.77 (0.51-1.2)	0.22	0.80 (0.47-1.36)	0.41

Variables au cours du 1^{er} mois après initiation IL-7rh

		Survie	Décès	Analyse univariée	
				OR (95 % CI)	P
> 50% augmentation lymphocytes (46/64)	Non	7	12	1	
	Oui	19	8	4.1 (1.2-14.9)	0.027
> 50% augmentation LT CD4 ⁺ (48/64)	Non	5	12	1	
	Oui	22	9	5.9 (1.7-23.3)	0.0076
> 50% augmentation LTCD8 ⁺ (46/64)	Non	10	11	1	
	Oui	16	9	2.0 (0.6-6.6)	0.27
> 1 log diminution CV JC LCS (39/64)	Non	11	12	1	
	Oui	14	2	7.6 (1.6-56.1)	0.019

Délai IL-7rh - numération 27 jours (IQ₂₅₋₇₅ 23,5-29)

Délai IL-7rh - 1^{ère} PL 32 jours (IQ₂₅₋₇₅ 23-52)



Effets indésirables (20 chez 19 patients)

Patients ayant présenté un évènement indésirable (%)	19/64 (29,7)
Réaction au site d'injection et symptôme pseudo-grippaux (%)	8/19 (42,1)
IRIS-LEMP (%)	5/19 (25)
Aggravation d'un SALH compliquant un lymphome B (%)	1/19 (5,3)
Aggravation d'une encéphalite à CD8 (%)	1/19 (5,3)
Aggravation de sarcoïdose (%)	1/19 (5,3)
Hépatite (%)	1/19 (5,3)
Diarrhée (%)	1/19 (5,3)
Dysfonction chronique de greffon pulmonaire (%)	1/19 (5,3)
Possible réactivation tuberculeuse (%)	1/19 (5,3)
<hr/>	
IRIS-LEMP (%)	5/64 (7,8)
Délai médian IL-7rh - IRIS-LEMP (min-max)	22 (11-36)
Différence de mRS entre l'initiation d'IL-7rh et l'IRIS LEMP (médiane, min-max)	1 (1-2)
Nécessité corticothérapie	4/5
Décès	0

IRIS-LEMP n'était pas plus fréquent chez les patients ayant des lésions Gado⁺ avant l'initiation (1/13 (7,7%) vs 4/49 (8,2%))

Discussion

- **Limites d'une cohorte observationnelle rétrospective de faible effectif**
- **Survie à un an = 54,7%**
 - PvVIH, ARNS125, 5 ARV dont Enfuvirtide, 2005-2006: 75% survie à 12 mois
 - Hémopathies: médiane de survie 2 à 8 mois, mortalité 90%
 - Déficit immunitaire primitif: médiane de survie 4 à 8 mois, mortalité 85%
 - Transplanté d'organe solide: médiane de survie 6,4 mois
- **Tolérance correcte sous réserve faible recul**

} Bénéfice ne peut être exclus ?

Conclusion

- **L'IL-7rh ne semble pas améliorer la survie des patients VIH atteints de LEMP**
 - Hémopathies malignes, déficit immunitaires primitifs, transplantés?
 - Nécessité d'études cliniques contrôlées évaluant l'intérêt des stratégies d'immunothérapies
- **Intérêt du monitoring immuno-virologique précoce**
 - Augmentation à 1 mois de $> 50\%$ du taux de lymphocyte et décroissance CV JC LCR > 1 log associés à la survie

Remerciements

- **IT-PML Study group :**
 - A. Debard, P. Delobel, 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. Koralnik, F. Ader, K. Decaestecker, W. Vindrios, A. Guilbert, J.M. Boulesteix, S. Colin De Verdière, A. Roux, A. Patel, M. Fabian, A. Harel, B. Wyplosz
- **M. Michel Morre (Revimmune)**
- **Merci aux patients et à leur famille**
- **Merci pour votre attention**