

Formes cliniques et modalités de prise en charge des LEMP

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 Toulouse III

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 : Formes cliniques et modalités de prise en charge des LEMP

 L'orateur ne souhaite pas répondre


 Consultant ou membre d'un conseil scientifique

Cellvolve

OUI NON

 Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents GILEAD

OUI NON

 Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations

OUI NON

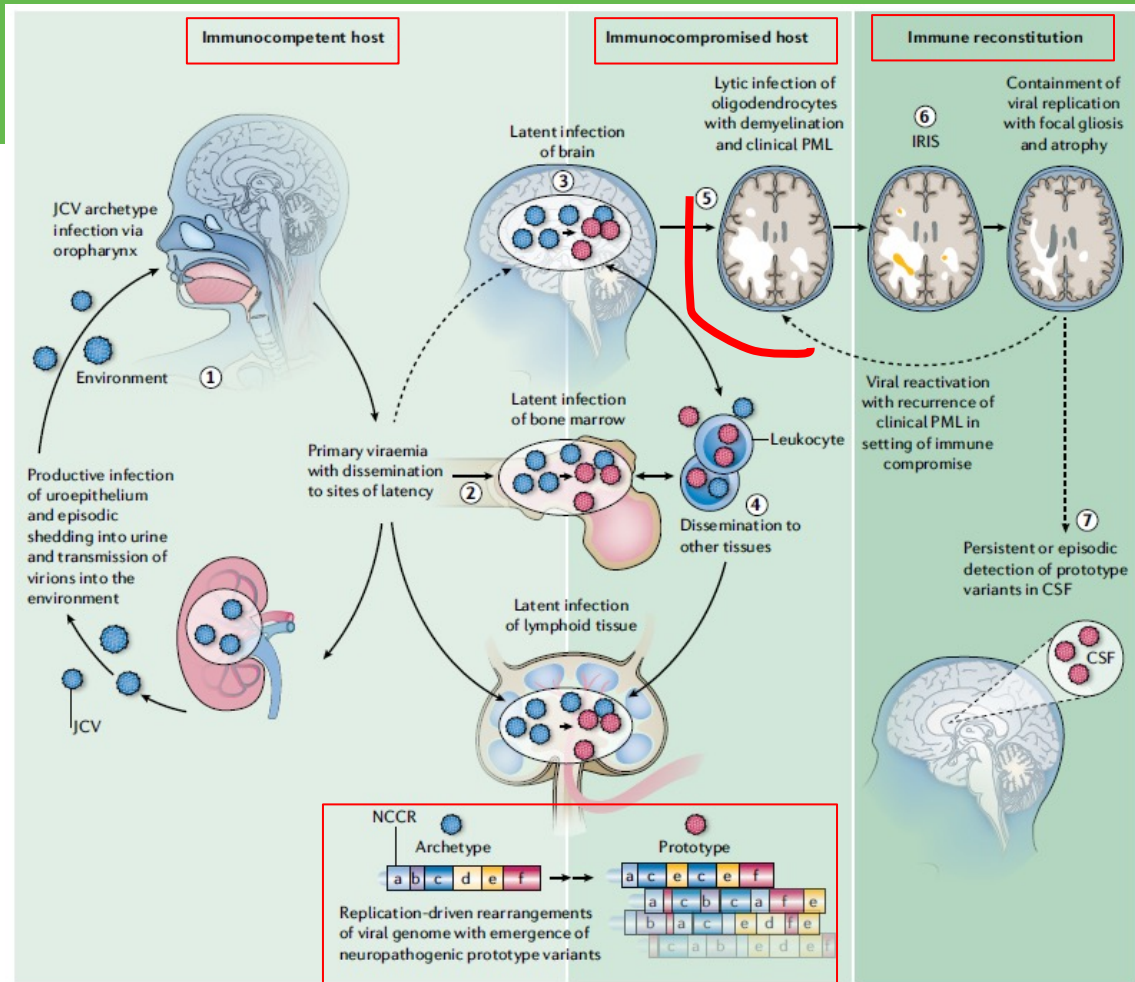
 Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique

Etude APITHEM ICIP

OUI NON

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 Mad-1
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

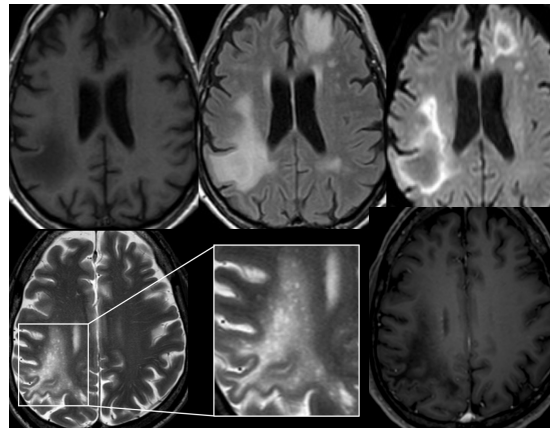
Table 1 | Summary of diagnostic criteria for PML

Path to diagnosis	Diagnostic features	Diagnosis ^a			
		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

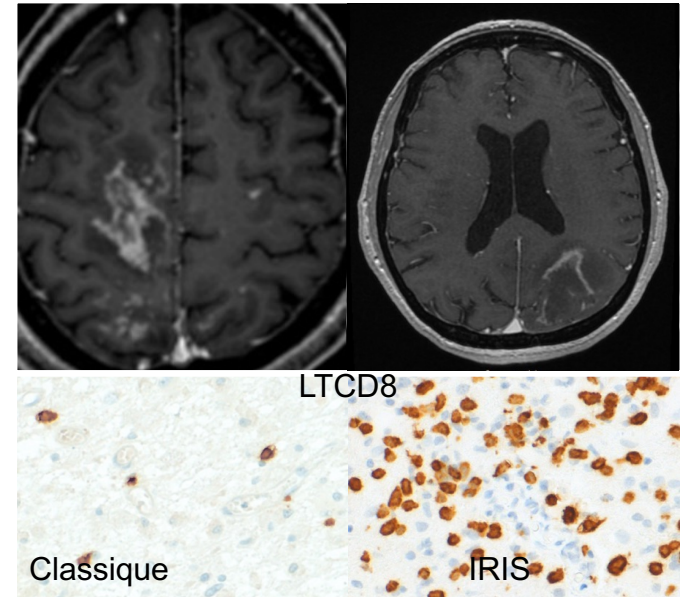
- PCR JCV LCS: Sens. 95% sur grand volume LCS centrifugé (> 1 mL)
- Intérêt diagnostique de la PCR JC dans le plasma chez les non VIH

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



Formes cliniques d'infection du SNC par le JCV

“Classic“ PML

Progressive, often multifocal neurologic deficits (paresis, sensory deficits, hemianopsia or aphasia)

MRI Wide-spread demyelinating multifocal non-contrast enhancing, non-edematous white matter lesions / small, punctiform microcystic T2-lesions

Productive lytic infection of oligodendrocytes and astrocytes with histopathologic triad (demyelination, bizarre astrocytes, enlarged oligodendroglial cells)

PML-IRIS

Acute, clinical deterioration with exacerbation of previous symptoms

MRI Transient contrast-enhancement and edema of PML lesions with possible mass effect and cerebral herniation after successful HAART or removal/discontinuation of immune modulatory medication

CD8-dominated T cell infiltrate within PML-lesions with decrease or absence of virally infected cells

Cortical involvement in “classic“ PML

Seizures

MRI “Classic“ PML lesions with cortical involvement

JCV-infected cortical neurons and oligodendrocytes

Deep gray matter involvement

Progressive pareses / sensory deficits

MRI Lesion of thalamus / basal ganglia progressing along corticospinal tract that may be initially mistaken for lacunar infarct

LEGEND

= clinical findings

MRI = MR-imaging findings

= histological findings

JCV meningitis*

Aseptic meningitis with positive JCV-PCR in CSF in absence of other pathogens

JCV granule cell neuronopathy

Cerebellar syndrome consisting of gait ataxia, dysarthria and coordination difficulties

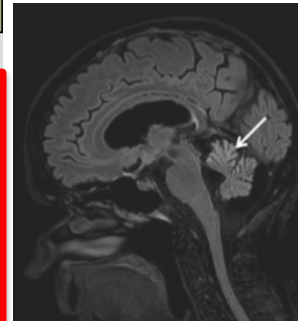
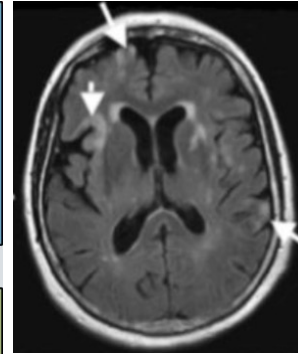
MRI Cerebellar atrophy

Productive lytic infection of cerebellar granule cells

Infratentorial involvement

Brainstem / cerebellar signs

MRI Initial / isolated infratentorial occurrence with predominant pontine / cerebellar affection



Atteinte corticale

- Infection des neurones corticaux
- Encéphalopathie, comitialité

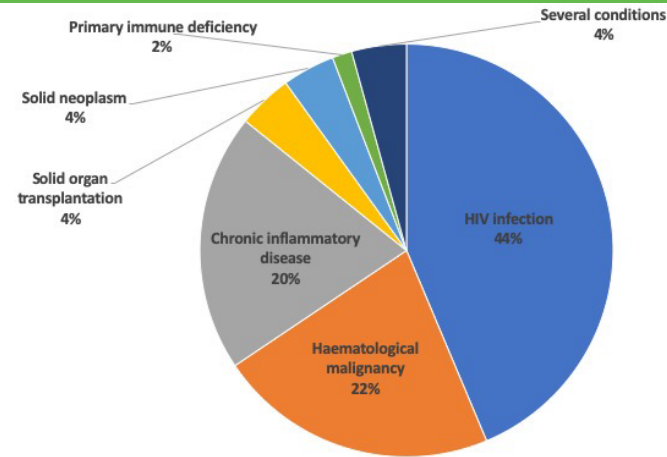
Neuronopathie cérébelleuse

- Cellules granulaires du cervelet, mutations Ct VP1
- Atrophie cérébelleuse progressive, associée ou non à atteinte SB

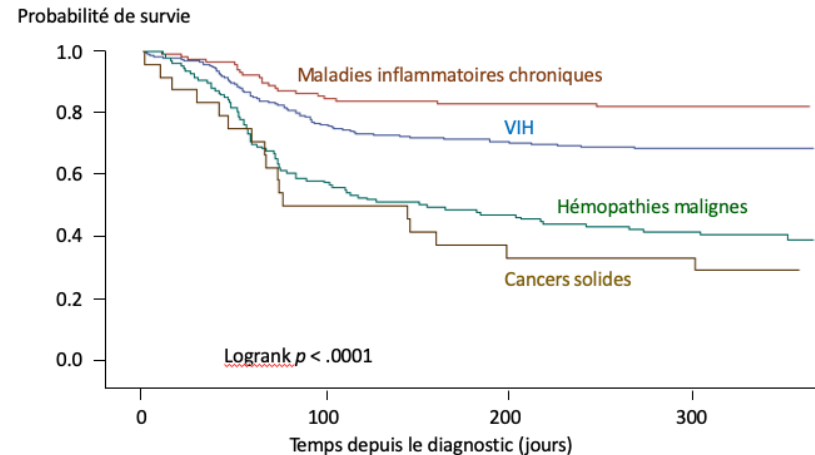
Penser au JCV chez l'immunodéprimé même en l'absence de « leucoencéphalopathie »

Epidémiologie

- 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



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

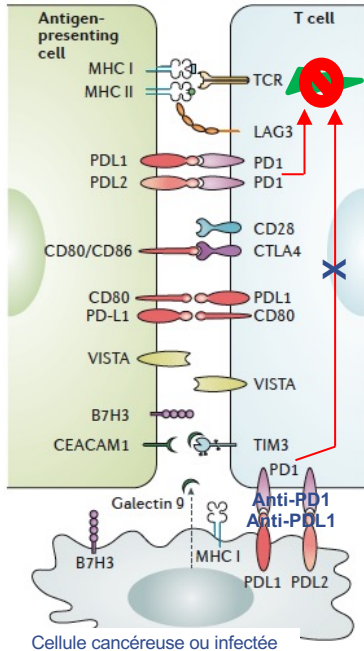
SOC = Restauration immunitaire + soins de support

- **Pas de traitement antiviral actif in vivo**
- **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

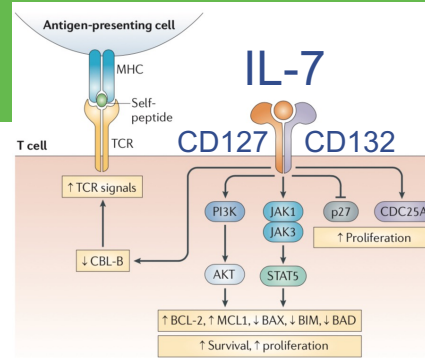


Mécanisme de tolérance

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

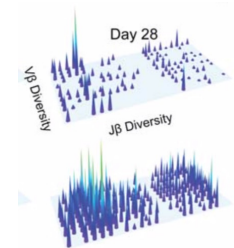
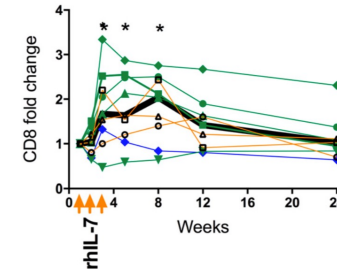
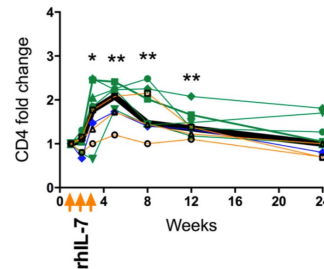


Interleukine-7

Homéostasie lymphocytaire
 CD127: progéniteurs LB, ILCs, LT naïfs et mémoires
 Thymopoïèse, survie et expansion LT naïfs, 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 naïfs et mémoires, ↑ diversité TCR, ↑ fonctionnalité



Rôle délétère auto-immunité et hémopathies T et B

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)

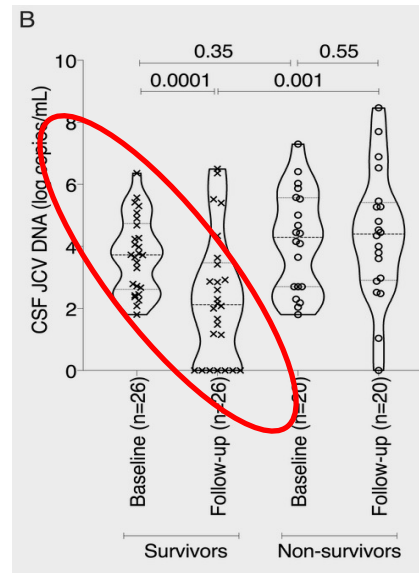
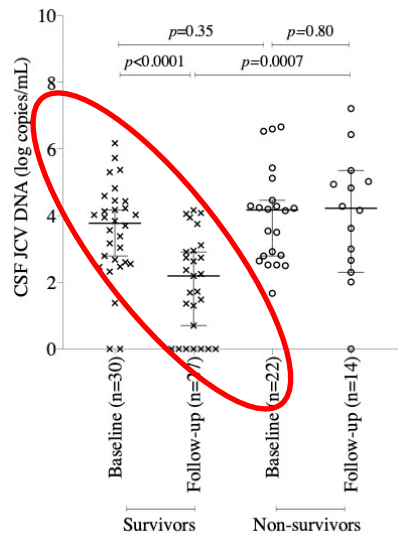
Survie (SOC + immunothérapie seule, suivi M12)

	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
- Fréquence LEMP-IRIS (40%), et 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 > 1 log CV JC LCS et apparition de prises de contraste sur les IRM de suivi associées à la survie à M12 (analyse univariée)



Transfert de LT antiviraux

- **LT CD4 et CD8 spécifiques Polyomavirus BK ou JC**
 - Faible fréquence LT spécifiques chez donneurs

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

Gestion de l'IRIS

- Diagnostic difficile notamment chez PvVIH
- IRIS = aggravation clinique → Ne pas cortisoner des prises de contraste isolées chez un patient qui ne s'aggrave pas
- Traitement:
 - Interrompre une immunothérapie adjuvante si elle a été débutée (mais pas les ARV)
 - Corticothérapie

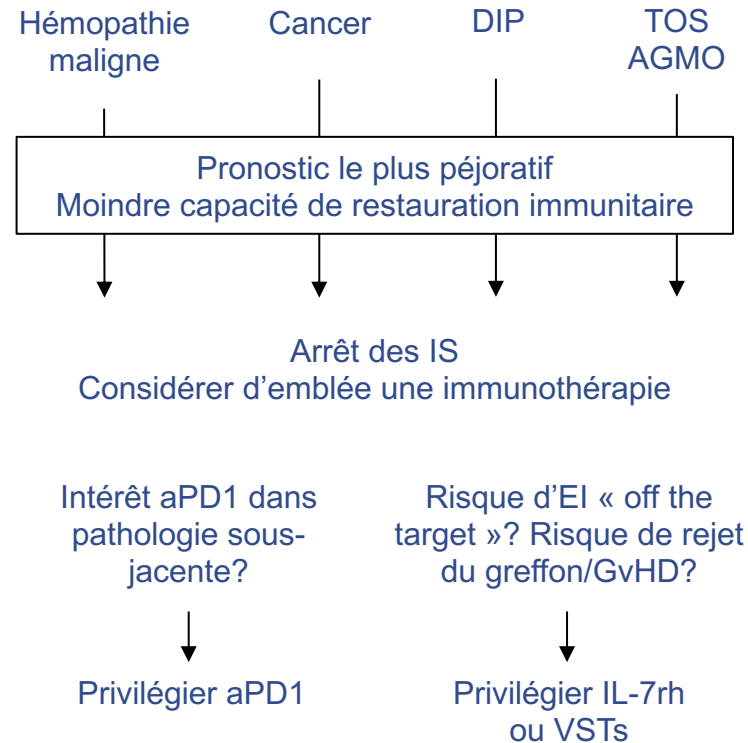
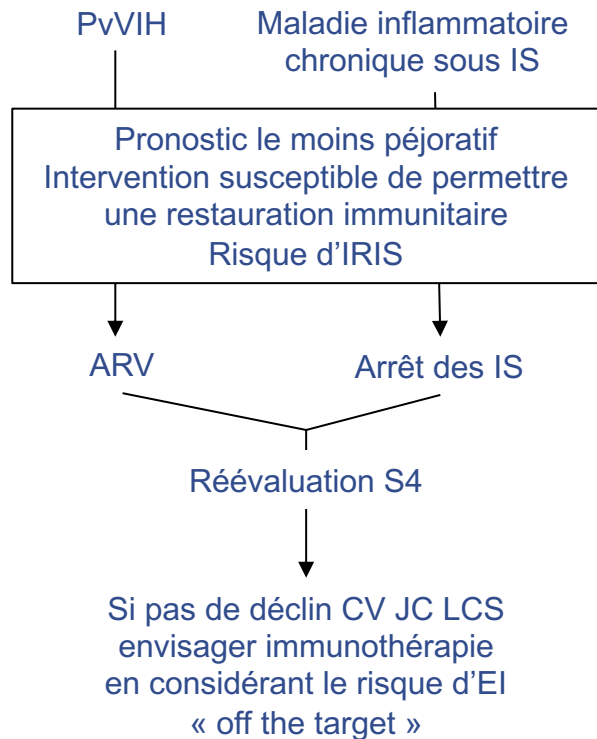
Expérience informelle NIH: 1 mg/kg PO
avec décroissance progressive
Posologies > parfois nécessaires
Possibles rebonds inflammatoires lors
de la décroissance

	Good outcome (n = 7)	Poor outcome (n = 5)	p Value
Steroid dose	Prednisone 1-2 mg/kg/day (n = 3); dexamethasone 32 mg/day (n = 1)	Prednisone 1-2 mg/kg/day (n = 2); methylprednisolone 500 mg/day (n = 1); dexamethasone 10 mg/ day (n = 1)	
Time to steroid treatment, wk, mean (SD)	3 (1.4), n = 2	12.3 (17), n = 3	0.80
Duration of steroid treatment, wk, mean (SD)	13.3 (7.5), n = 4	3 (1.7), n = 3	0.06
Lesion load on PML-IRIS MRI, no. of regions, mean (SD)	2.71 (1.89), n = 7	2.80 (0.45), n = 5	0.76
No. (%) of patients with contrast enhanced PML-IRIS MRI	6/7 (85.7)	1/5 (20)	0.07

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
 - Probabilité de restauration des réponses antivirales
 - Risque d'EI « off the target » et d'IRIS

Approche personnalisée (hors forme inflammatoire)



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
 - 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)
 - Plusieurs études en gestation sur PyV VSTs
- **Besoin d'un traitement antiviral efficace +++**

Merci de votre attention

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), 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. 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, 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

Pronostic selon le terrain

- **Mortalité variant de 20 à 90% en fonction de la pathologie sous-jacente**
 - Séquelles chez > 70% des survivants, 42% score Rankin 3/4 (Lima, JNNP 2010)

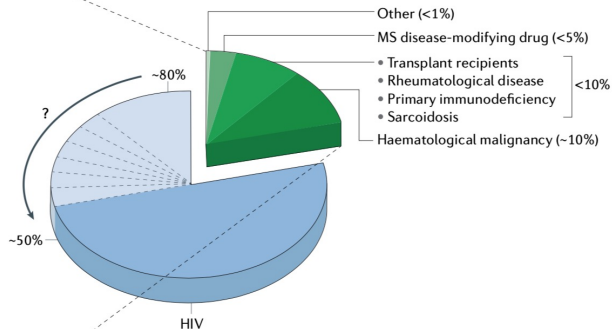
VIH	Survie médiane 1,8 ans après 1997 (Engsig, JID 2009) 50% décès à 12 mois sous HAART (Marzochetti, Neurology 2009) 25% décès à 12 mois sous giga-HAART (Gasnault, PLoS One 2011)
Maladies Inflam.	SEP sous natalizumab: 24% décès à 12 mois (BioGen, mai 2022)
Hémopathie	56-88% mortalité ; médiane de survie = 2-8 mois (Adrianzen Herrera Leuk Lymphoma 2019) 90% mortalité, médiane de survie = 2 mois (Carson Blood 2009)
Transplanté	Médiane de survie = 6,4 mois (Mateen, Ann Neurol 2011)
Déficit immunitaire primitif	84% de mortalité à 1 an (Zerbe, CID 2016) 91% de mortalité, survie médiane = 8 mois (Hadjadj, J Clin Immunol 2019)

Epidémiologie

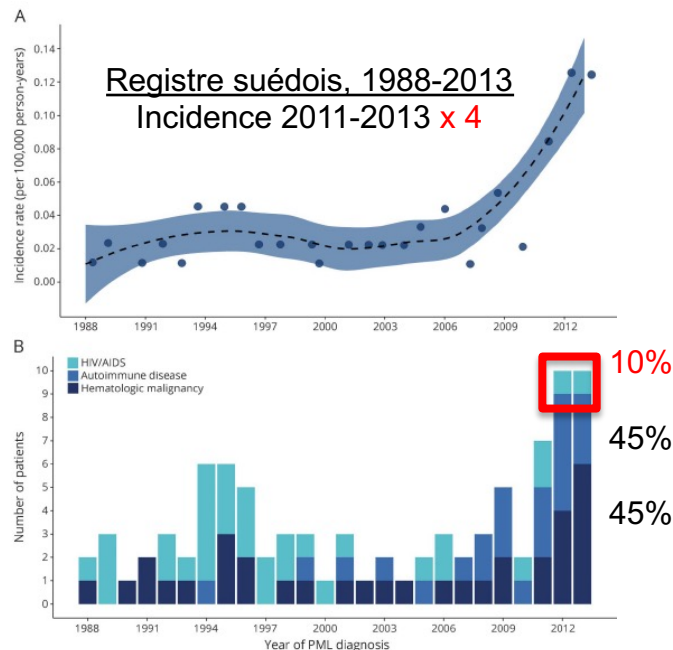
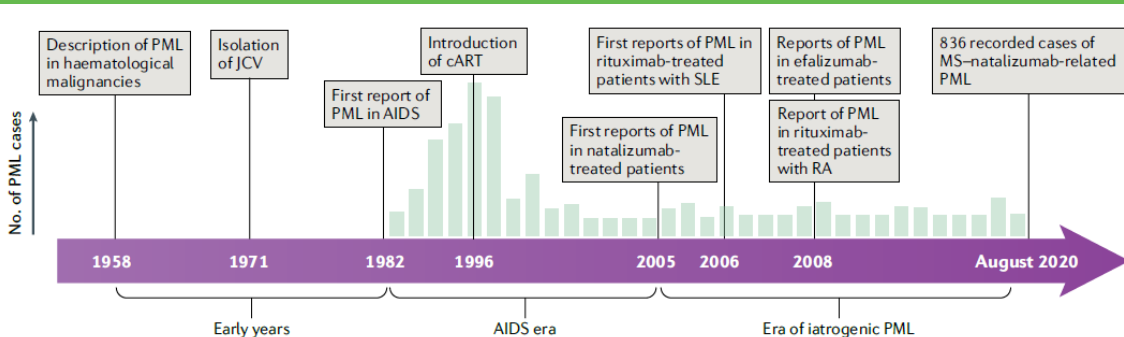
Maladie orpheline

- 0.07 to 0.12/100,000 PA

Drug	Indications
Belatacept	Kidney transplantation
Belimumab	SLE
Brentuximab vedotin	Hodgkin lymphoma
Cyclosporine	Transplantation
Dimethyl fumarate	RRMS
Efalizumab	Psoriasis
Fingolimod	RRMS
Ibrutinib	CLL, mantle cell lymphoma, marginal zone lymphoma, WM, cGVHD
Mycophenolate mofetil	Transplantation
Natalizumab	RRMS
Obinutuzumab	CLL
Ocrelizumab	RRMS, PPMS
Ofatumumab	CLL
Rituximab	CLL, non-Hodgkin lymphoma, RA, WG, MPA
Ruxolitinib	Myelofibrosis
Sirolimus	Transplantation
Tacrolimus	Transplantation
Vedolizumab	UC, Crohn's disease



Réduction part VIH au détriment LEMP iatrogènes, sous réserve de cohortes de faible effectif

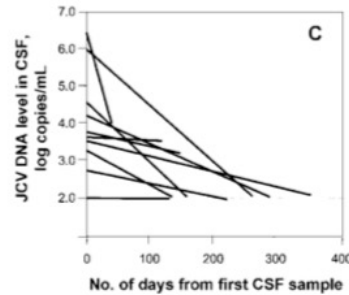
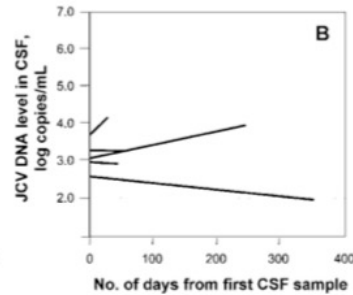
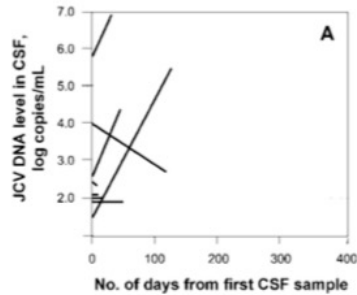


Impact pronostique de la CV JC LCS (VIH)

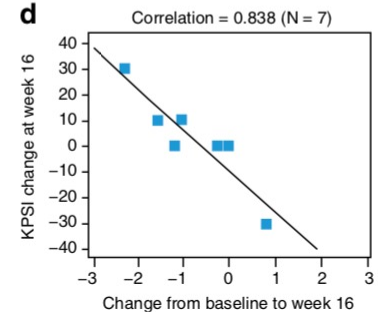
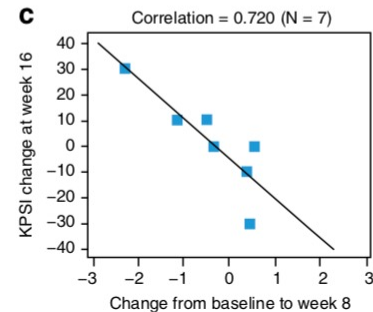
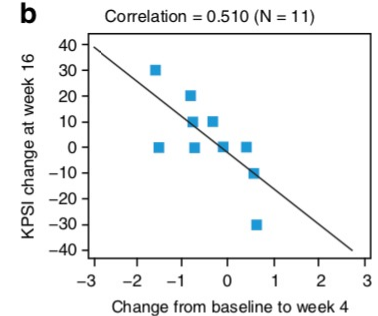
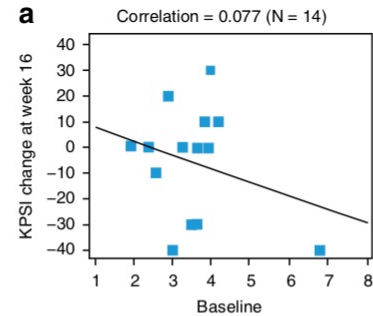
PvVIH, pas d'ARV

PvVIH, ARV, progressseurs

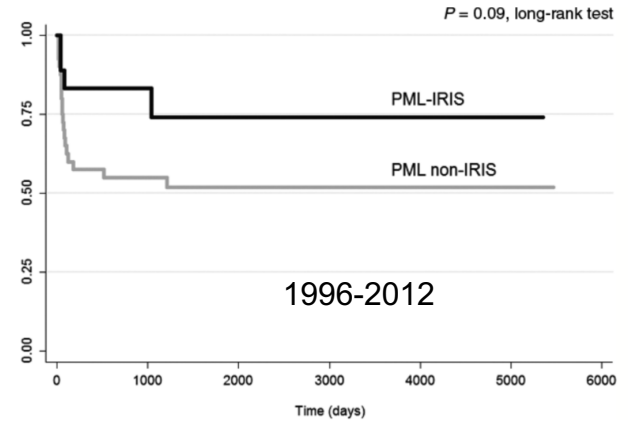
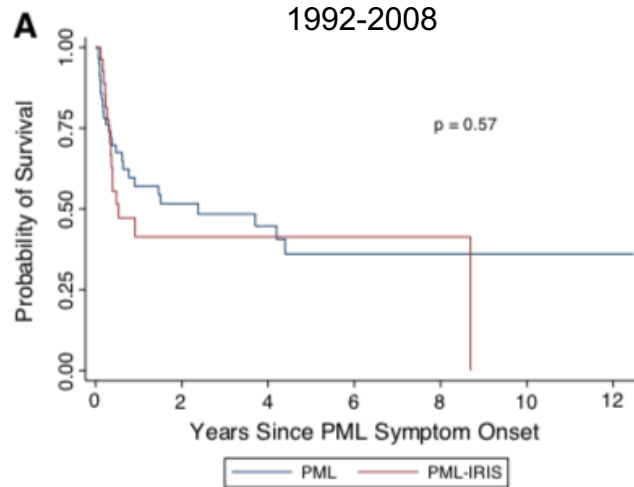
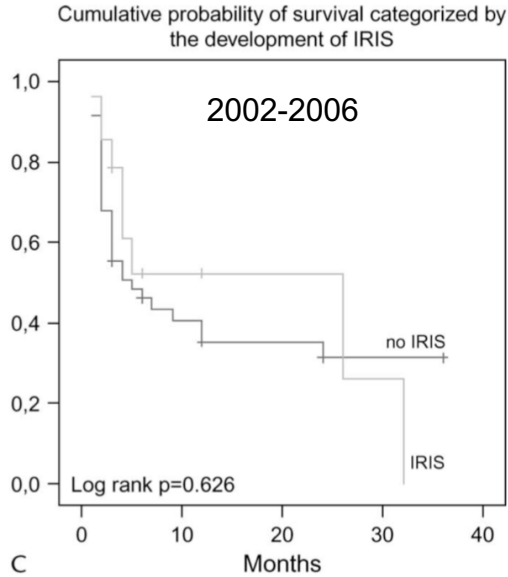
PvVIH, ARV, stables



- Déclin CV JC LCS observé chez les patients se stabilisant, mais pas chez les progressseurs
- Déclin CV LC LCS associé à amélioration fonctionnelle



Impact pronostique de l'IRIS (VIH)



Stratégies d'immunothérapie adjuvantes

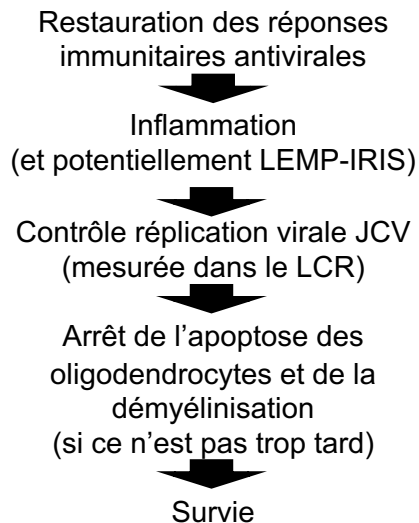
Type d'immunothérapie	Mécanisme d'action	Nombre de patients traités (terrain)	Terrain sous-jacent	Résultats
IL-2	Expansion lymphocytaire LT effecteurs et régulateurs	4 : case reports	hématologie, natalizumab	Evolution favorable : 4/4
IL-15	Expansion lymphocytaire T CD8 ⁺ mémoires et NK	1 : case report	hématologie	Evolution favorable : 1/1
IL-7	Expansion lymphocytaire T CD4 ⁺ et CD8 ⁺ naïfs et mémoires, expansion du répertoire TCR	12 : case reports	hématologie, VIH, lymphopénie idiopathique, sarcoïdose, transplanté	Evolution favorable : 11/12
Anticorps monoclonaux anti-PD-1	Réversion du phénotype d'épuisement lymphocytaire	16 : case reports + series	hématologie, VIH, déficit immunitaire primitif, transplantés	Evolution favorable : 8/16
Lymphocytes spécifiques expandus ex-vivo	Apport de lymphocytes cytotoxiques antiviraux	14 : case reports + series	hématologie, déficit immunitaire, VIH	Evolution favorable : 9/14
Vaccination par des pseudo-particules virales VP1	Augmentation des titres d'anticorps neutralisants	3 : case reports (en association avec IL-7rh)	Lymphopénie idiopathique + acquise non VIH	Evolution favorable : 3/3

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)
Sexe masculin (%)	37 (57,8)	59 (65)
Age médian (IQ ₂₅₋₇₅)	53 (41-66,5)	61 (50,5-71)
Immunosuppresseurs (%)	28 (43,8)	56 (61,5)
Score de Rankin médian (IQ ₂₅₋₇₅)	4 (3-4)	3 (2-4)
Nombre de lobes atteints (IQ ₂₅₋₇₅)	4 (3-5)	3 (2-4)
Patients avec lésions Gado ⁺ (%)	13 (21)	22 (24)
Médiane LT CD4 ⁺ /μL (IQ ₂₅₋₇₅)	132,5 (66-302,5)	194 (108-354)
Médiane LT CD8 ⁺ /μL (IQ ₂₅₋₇₅)	452,5 (139-922)	265 (92-530)
Médiane CV JC LCS log copies/mL (IQ ₂₅₋₇₅)	3,9 (2,7-4,4)	3,6 (2,7-4,7)

Autres critères de jugement potentiels

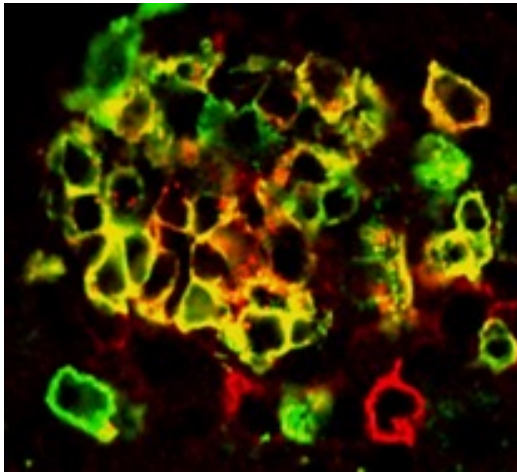


	Tous		Hémopathie maligne		Déficit immunitaire primitif		PvVIH		Maladie inflammatoire chronique		Cancer		Transplanté	
	aPD1 (n=79)	IL-7rh (n=63)	aPD1 (n=38)	IL-7rh (n=16)	aPD1 (n=14)	IL-7rh (n=13)	aPD1 (n=12)	IL-7rh (n=26)	aPD1 (n=8)	IL-7rh (n=4)	aPD1 (n=5)	IL-7rh (n=0)	aPD1 (n=2)	IL-7rh (n=4)
Prises 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
- Fréquence des LEMP-IRIS sous aPD1 notamment chez les PvVIH et les patients avec une maladie inflammatoire chronique

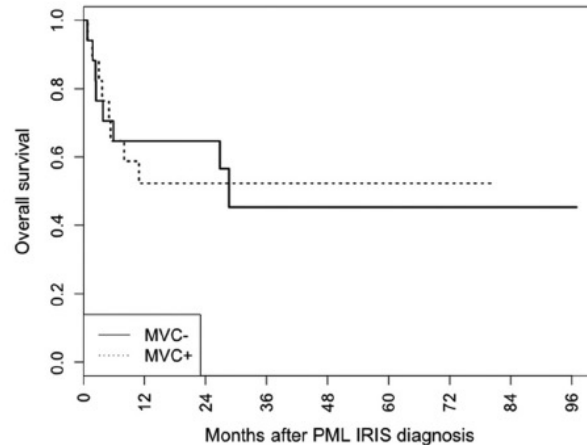
Intérêt des antagonistes de CCR5 ?

- Substrat physiopathologique LEMP-IRIS VIH et non VIH

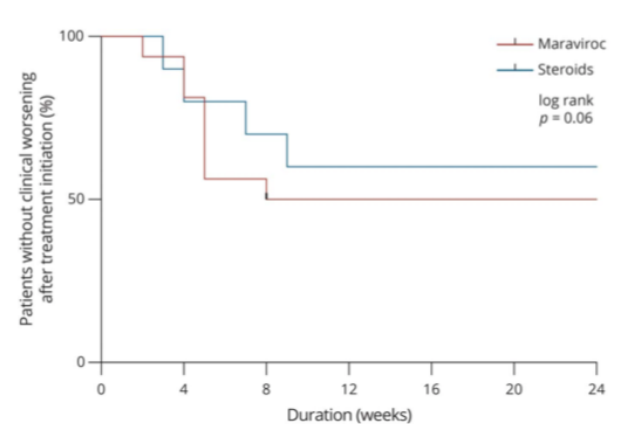


Double marquage CD8 et CCR5
 $93,7 \pm 2,5$ CD8+ sont CCR5+

34 LEMP PvVIH 17
maraviroc



27 LEMP inflammatoires non VIH
16 maraviroc

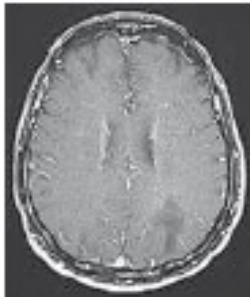


Papier princeps

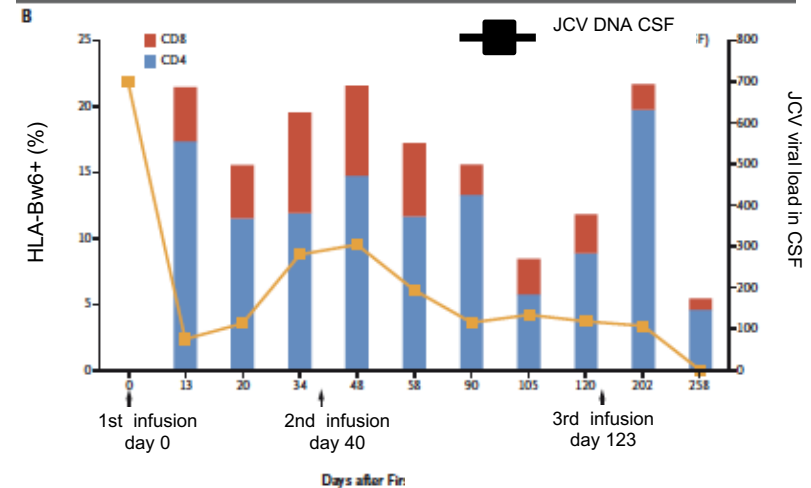
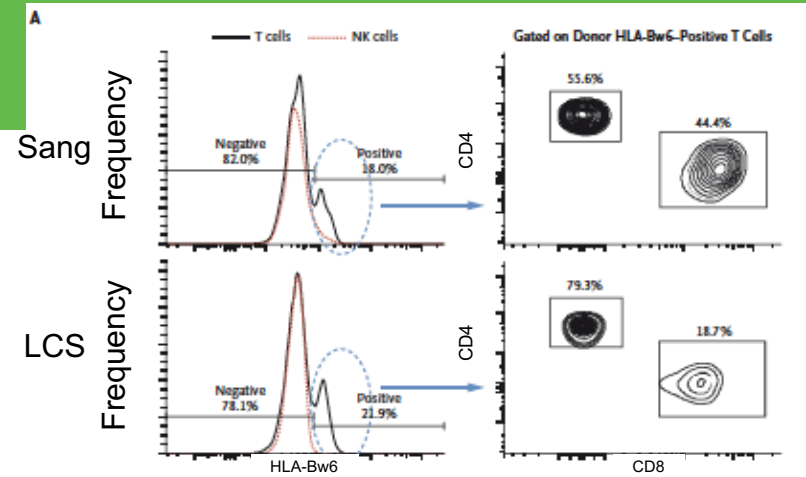
- Transfert de LT de donneurs compatibles actifs par des Ag de BKV chez 3 patients

Condition	CV JC LCS	Evolution
LAM, AGMO	700 → < LOD	Guérison (M27)
Vaquez, ruxolitinib	230000 → 800	Palliatif (M8)
PVIH/SIDA	4300 → < LOD	Stabilisation (M9)

Before Infusion

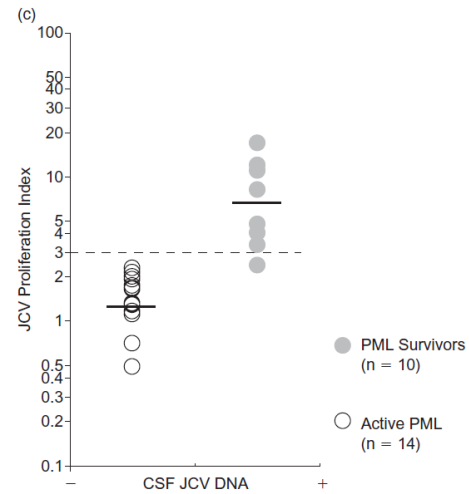
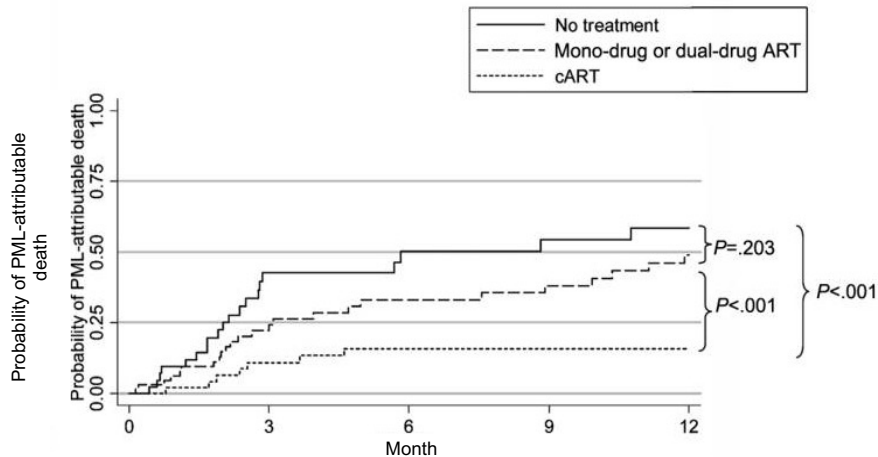


Day 11

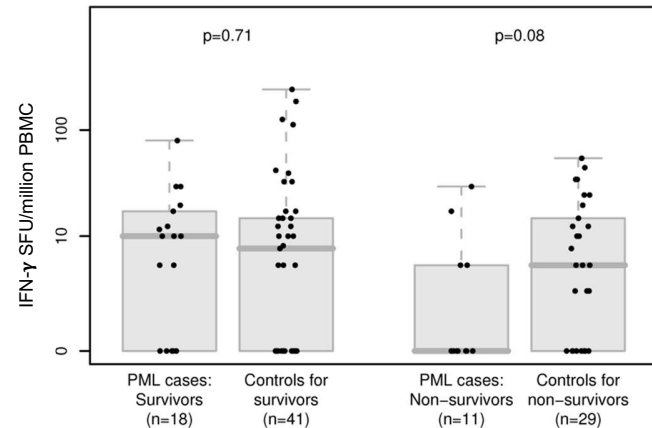


Rôle des réponses immunitaires

- Pas de traitement antiviral actif in vivo
- Restauration des réponses cellulaires antivirales



JCV specific cellular immune response



Pas de traitement antiviral actif in vivo

Case reports

Clifford, J NeuroViro
2013, 351

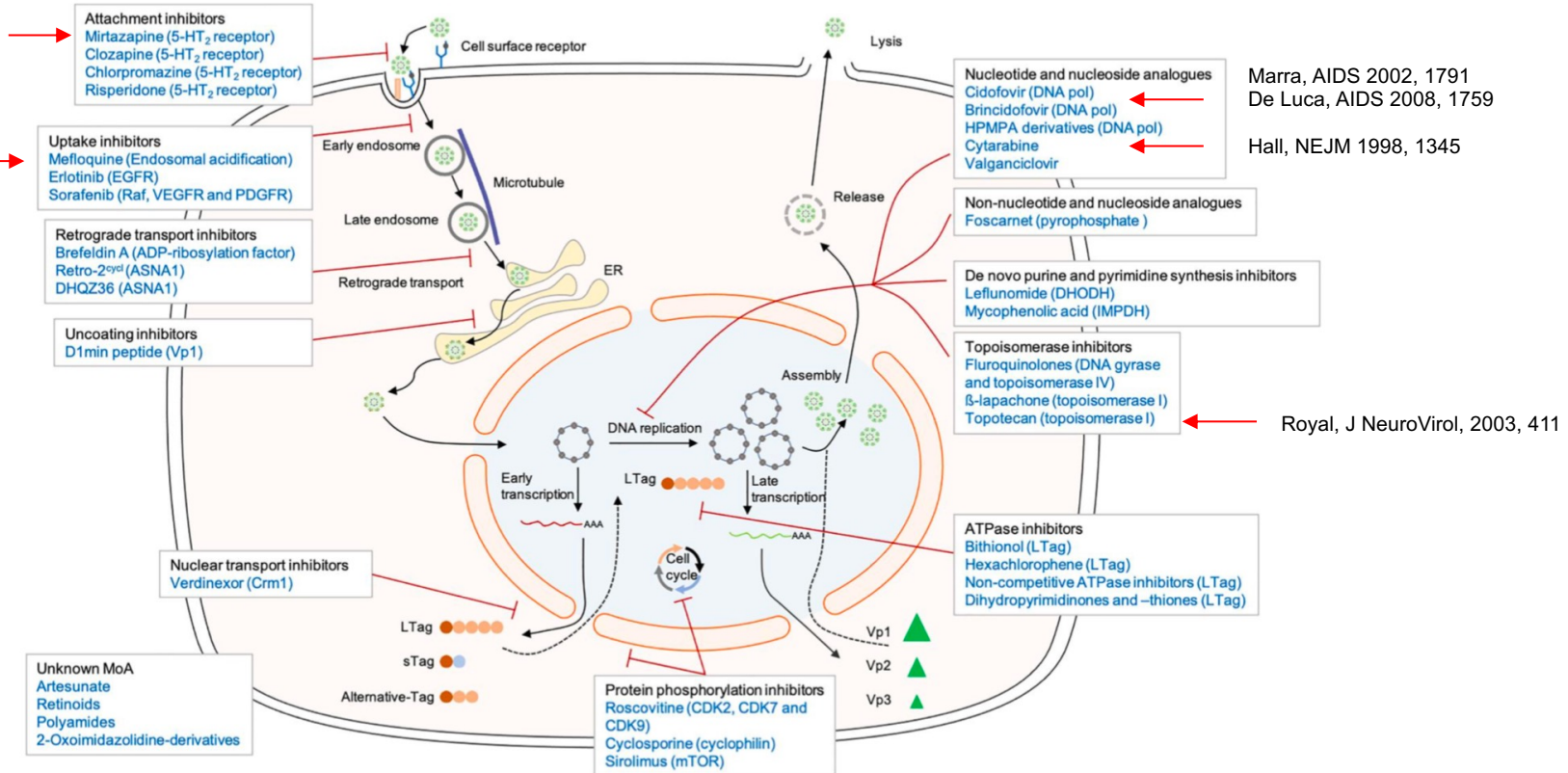


Table 3 Prognostic factors of the evolution of progressive multifocal leukoencephalopathy

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

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

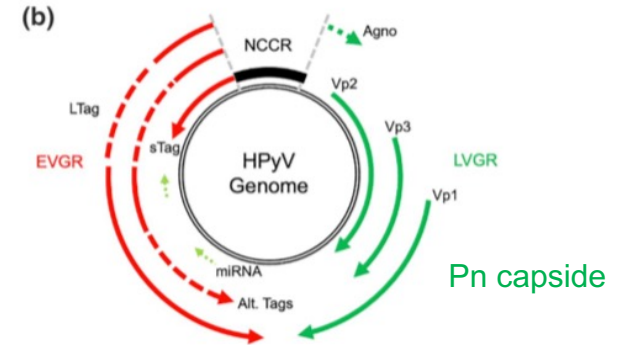
Nbre median de perfusion
aPD1 (p=0.006)

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

Polyomavirus humains

Virus	Année	Tissu	Pathologie
BK (HPyV1)	1971	Urines	Néphropathie >> SNC
JC (HPyV2)	1971	Urines et SNC	SNC >> Néphropathie
KI (HPyV3)	2007	Voies respiratoires	-
WU (HPyV4)	2008	Voies respiratoires	-
MC (HPyV5)	2008	Lésions cutanées	Carcinome a cellule de Merkel
HPyV6	2010	Peau	-
HPyV7	2010	Peau	Keratinopathie hypertrophique
TS (HPyV8)	2010	Lésions cutanées	Trichodysplasia spinulosa
HPyV9	2011	Peau, sang, urines	-
MW (HPyV10)	2012	Selles, urines	-
ST (HPyV11)	2013	Selles	-
HPyV12	2013	Foie	-
NJ (HPyV13)	2014	Muscle	-
LI (HPyV14)	2017	Peau	-

- Virus non enveloppés à ADN db



- Infection persistante → Réactivation

