

RESUME DE LA RECHERCHE

RESPONSABLE SCIENTIFIQUE	Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse & UMR INSERM/CNRS 1043, Equipe 5, Centre de Physiopathologie Toulouse Purpan Place du Dr Baylac - TSA 40031 31059 TOULOUSE, cedex 9, France Tel: 05 61 77 96 99 /Fax 05 61 77 21 38 E-mail: martin-blondel.g@chu-toulouse.fr
TITRE	Intérêt thérapeutique des inhibiteurs de checkpoint immunitaire dans la prise en charge des leucoencéphalopathies multifocales progressives
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une maladie infectieuse démyélinisante du système nerveux central (SNC) liée au polyomavirus JC. Il s'agit d'une infection rare (code ORPHA 217260) survenant chez des patients atteints d'une immunodépression cellulaire dans un contexte d'infection par le VIH/SIDA, de traitement immunosuppresseur pour une maladie de système, une transplantation ou une hémopathie maligne, ou encore dans le cadre d'un déficit immunitaire primitif (1).</p> <p>Aucun traitement antiviral efficace n'existe. La seule alternative thérapeutique consiste en la restauration de réponses lymphocytaires T antivirales efficaces par l'initiation d'un traitement antirétroviral chez les patients vivant avec le VIH, ou l'interruption des traitements immunosuppresseurs (2). Des approches d'immunothérapie visant à promouvoir cette restauration immunitaire ont été imaginées.</p> <p>L'infection par le virus JC comme d'autres infections chroniques pourrait utiliser les interactions entre des molécules de checkpoint immunitaire comme Programmed-cell death-1 (PD-1) exprimés par les lymphocytes T et leurs ligands exprimés par des cellules résidentes du SNC pour limiter les réponses immunitaires effectrices antivirales (3, 4). Le blocage par des anticorps monoclonaux de ces molécules de checkpoint immunitaire pourrait permettre en bloquant ce mécanisme d'évasion immunitaire de restaurer les réponses immunitaires effectrices antivirales et ainsi de contrôler la réplication virale JC et l'évolution de la LEMP.</p> <p>Une telle stratégie thérapeutique a été récemment associée à des résultats cliniques favorables, sous réserve d'un biais de quotation de la littérature (5-7). L'objectif de ce travail est par le recensement d'un grand nombre d'observations de patients traités par cette approche, tout terrain confondu et quelle qu'ait été l'évolution du patient, de connaître la survie des patients traités.</p>
OBJECTIFS	<p>L'objectif principal est de connaître la survie des patients traités par inhibiteurs de checkpoint immunitaire.</p> <p>Les objectifs secondaires sont :</p> <ul style="list-style-type: none">• de décrire la population de patients ayant reçu un traitement par inhibiteurs de checkpoint immunitaire• d'identifier des facteurs prédictifs de succès du traitement par inhibiteurs de checkpoint immunitaire• de décrire le profil d'effets indésirables du traitement par inhibiteurs de checkpoint immunitaire
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude observationnelle rétrospective descriptive multicentrique concernant les services volontaires de maladies infectieuses, médecine interne, hématologie, neurologie, néphrologie (liste non restrictive)

CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • LEMP active prouvée par PCR ou biopsie cérébrale • Patient ayant reçu au moins une injection d'inhibiteurs de checkpoint immunitaire
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> • LEMP non prouvée • LEMP non active
CRITERES DE JUGEMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Critères de jugement principal : Survie après initiation du traitement par inhibiteurs de checkpoint immunitaire • Critères de jugement secondaires : <ul style="list-style-type: none"> ○ Caractéristiques des patients traités ○ Évolution de l'état neurologique et de la charge virale JC ○ Effets indésirables imputés au traitement par inhibiteurs de checkpoint immunitaire
TRAITEMENTS/STRATEGIES/PROCEDURES DE LA RECHERCHE	<ul style="list-style-type: none"> • Recueil rétrospectif au diagnostic de LEMP, lors de l'initiation du traitement et dans les 12 mois suivants des données <ul style="list-style-type: none"> ○ cliniques ○ iconographiques (IRM cérébrale) ○ immunologiques dans le sang ○ virologiques dans le sang, l'urine et le LCS
TAILLE D'ETUDE	La taille de l'étude correspondra au nombre de patients recensés
DUREE DE LA RECHERCHE	Non approprié, étant donné le caractère observationnel rétrospectif de cette étude
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	Une analyse descriptive de l'ensemble des données sera effectuée aux différents temps pour répondre à l'objectif principal et aux objectifs secondaires. Les statistiques descriptives classiques (moyenne, écart-type, étendue, effectif et pourcentage) seront présentées à l'aide de tableaux et de graphiques afin d'appréhender au mieux les différents marqueurs.
RETOMBES ATTENDUES	<p>En l'absence de traitement antiviral efficace le développement de stratégies thérapeutiques visant à favoriser la restauration de réponses lymphocytaires T antivirales efficaces est d'une importance majeure au vu de la gravité de cette infection opportuniste.</p> <p>Ce travail rétrospectif en limitant le biais de quotation de la littérature permettra d'asseoir le rationnel d'un essai clinique dans cette maladie orpheline.</p>
REFERENCES	<ol style="list-style-type: none"> 1. Major EO, Yousry TA, Clifford DB. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. <i>Lancet Neurol</i> 2018;17:467-80. 2. Gheuens S, Wuthrich C, Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: why gray and white matter. <i>Annual review of pathology</i> 2013;8:189-215. 3. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. <i>Immunol Rev</i> 2010;236:219-42. 4. Tan CS, Bord E, Broge TA, Jr., et al. Increased program cell death-1 expression on T lymphocytes of patients with progressive multifocal leukoencephalopathy. <i>J Acquir Immune Defic Syndr</i> 2012;60:244-8. 5. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. <i>N Engl J Med</i> 2019;380:1597-605. 6. Rauer S, Marks R, Urbach H, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Pembrolizumab. <i>N Engl J Med</i> 2019;380:1676-7.

7. Walter O, Treiner E, Bonneville F, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab. N Engl J Med 2019;380:1674-6.