

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1628

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Rébecca LAJAUNIE

le 17 Septembre 2021

**Immunothérapie par Interleukine-7 recombinante humaine
dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive :
une cohorte rétrospective multicentrique**

Directeur de thèse : Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL

JURY

Monsieur le Professeur Pierre DELOBEL

Monsieur le Docteur Sébastien LHOMME

Monsieur le Docteur Emmanuel TREINER

Monsieur le Docteur Jonathan CIRON

Monsieur le Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 3^e septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERALD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIJS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENOLE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BRASSAT David	Neurologie	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie	P.U. Médecine générale	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. MESTHÉ Pierre	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OUSTRIC Stéphane (C.E)	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	Professeur Associé Médecine générale	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Mme IRI-DELAHAYE Motoko	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAVALD Bernard	Urologie		
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière	
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses	Mme MALAVALD Sandra	
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOJNIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe **P.U. - P.H. 2^{ème} classe**

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépat-Gastro-Entérologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GALNIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Pré.	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie	P.U. Médecine générale	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie	Professeur Associé de Médecine	
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	M. BOYER Pierre	
M. OTAL Philippe	Radiologie		M. STILLMUNKES André
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIÈRE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Remerciements

A Monsieur le Professeur Pierre Delobel :

Je te remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Je souhaite surtout te remercier pour l'encadrement tout au long de mon internat, dans le service, pour les cours de DES en phase socle, ainsi que pour le DUCAI. C'est un honneur et une chance de pouvoir apprendre le métier d'infectiologue auprès de quelqu'un comme toi.

A Monsieur le Docteur Sébastien Lhomme :

Merci d'avoir accepté de participer à l'évaluation de ce travail. Merci également pour vos éclaircissements sur les techniques d'amplification génomique du virus JC.

A Monsieur le Docteur Emmanuel Treiner :

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse, et d'y apporter vos compétences en immunologie.

A Monsieur le Docteur Jonathan Ciron :

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et d'apporter vos compétences en neurologie à l'évaluation de ce travail.

A Monsieur le Professeur Guillaume Martin-Blondel :

Je souhaite particulièrement te remercier pour ton encadrement. Sans toi ce travail n'aurait évidemment jamais vu le jour. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir proposé ce sujet, merci pour ton énergie et ton expertise. Malgré toutes les difficultés, je suis très heureuse d'avoir pu participer à ce projet. Ton implication, ta disponibilité, ton efficacité et ton pragmatisme quand il s'agit de prendre une décision, sont autant de qualités qui m'honorent d'avoir travaillé avec toi.

Un grand merci à **Vanessa Rousseau** pour ton précieux travail d'analyses statistiques. Merci également pour ta patience, et pour avoir accepté de répéter de nombreuses fois les analyses, au fur et à mesure de nos discussions avec tous les intervenants !

Merci également au **Professeur Agnès Sommet**, merci pour ton travail de méthodologiste, qui nous a permis d'avancer, et d'argumenter avec rigueur les choix que nous avons eu à faire au cours du projet.

Merci à **Baptiste Bonneau** pour ton temps et tes efforts de vulgarisation. Nous n'avons pas utilisé les forêts aléatoires, mais cela m'a permis d'apprendre !

Dear **Andrea Tarantino**, thank you for your help regarding statistical analysis.

Dear **Ilaria Mainardi**, thank you for your work on this subject, for the Italian data, and your help for the writing of the manuscript.

Dear **Professor Paola Cinque**, I am very grateful for your hard work on this cohort, for your scientific rigour in the interpretation of our results, and for your precious knowledge on this yet still dreadful pathology.

Je souhaite remercier tous les auteurs qui ont participé à l'élaboration du projet, et à la rédaction de l'article sur lequel ce manuscrit s'appuie, en premier lieu **Guillaume Martin-Blondel**, ainsi que **Paola Cinque, Ilaria Mainardi, Agnès Sommet, Vanessa Rousseau** et **Andrea Tarantino**. Je remercie également tous les cliniciens qui ont accepté de partager les données de leurs patients et de participer à cette étude : **Pr Jacques Gasnault, Dr Alexa Debard, Pr Pierre Delobel, Dr Nathalie Pansu, Dr C dric Gollion, Dr Marie Benaiteau, Dr Christine Jacomet, Dr Nicolas Mele, Dr Antoine Moulignier, Pr Felipe Suarez, Dr Yvon Ruch, Pr Christine Tranchant, Dr Adrien Lemaigen, Dr Sophie Langner-Lemercier, Dr Rodolphe Buzele, Dr Aurelien Guffroy, Dr C cile Moluçon Chabrot, Pr Pierre Tattevin, Dr Giovanna Melica, Dr Charl ne Hudzia, Dr Anne Salmon, Pr Karl Bjornar Alstadhaug, Dr Hilde Karen Ofte, Pr F. Matthew Kuhlmann, Dr Lucas Gorza, Dr Heidi Wille, Dr Elodie Curlier, Pr Mojgan Hessamfar, Dr Florent Valour, Dr Thomas Perpoint, Dr Igor J Koralnik, Dr Kevin Decaestecker, Dr William Vindrios, Dr Anne Guilbert, Dr Jean Marc Boulesteix, Dr Sylvie Colin De Verdi re, Dr Antoine Roux, Dr Amina Patel, Dr Michelle Fabian, Dr Asaff Harel, Dr Benjamin Wyplosz et Pr Florence Ader.**

Je souhaite également remercier **M. Michel Moore** pour avoir accepté de communiquer au Pr. Guillaume Martin-Blondel la liste des délivrances d'IL-7rh à titre compassionnel pour une LEMP. Cette cohorte n'aurait pas pu être constituée sans votre aide.

Merci à tous les chefs du SMIT, vous êtes tous formidables, merci pour votre dévouement dans le service, auprès des patients, de votre bienveillance envers les internes, les externes, de votre implication dans notre apprentissage, et du modèle d'humanité avec les patients que vous nous donnez.

Pierre, Guillaume, encore merci pour votre disponibilité, et votre engagement pour le DES. **Alexa** et **Lucie** trop agréable de travailler avec vous, toujours de bonne humeur pour des petites blagues, **Lydie**, trop motivée pour grimper les 7 étages avec toi, **Muriel**, ton pragmatisme est un modèle, **Camille** un sens clinique et une efficacité qui décoiffent, **Pauline** la force tranquille, **Stella** merci pour ton encadrement au rouge, **Sarah** merci pour ton encadrement à l'EMI.

Merci également au **Pr Bruno Marchou**, pour nos échanges sur des dossiers de l'hôpital de Tarbes, bonne continuation à Mayotte ! Un merci spécial à **Gaspard**, ton organisation, tes connaissances et ta gentillesse n'ont pas fini de m'impressionner !

A toute l'équipe du Smit, **France, Sophie, Nat', Olivier, Agnès, Alexandre, Sandrine** et tous les autres !

Je souhaite également remercier le **Professeur Jean-Charles Soria**, pour son accueil dans son service clinique et son laboratoire, et son aide décisive il y a plusieurs années qui ont concouru à motiver ma réorientation.

Merci aux enseignants de l'ENS Cachan, et notamment à **Gerald Peyroche**, pour vos cours que je garderai toujours, et vos efforts pour essayer de nous apprendre la rigueur scientifique !

Merci aux différents services qui m'ont accueillie au cours de mon internat :

A **Laurent Alric** et **Delphine Bonnet**, merci pour votre encadrement au cours de mon premier semestre, votre efficacité et votre rigueur. **Laurent**, merci également pour nous avoir permis à Marie et moi de travailler sur l'hépatite C. Merci également à **Morgane** pour ta patience, et les bons moments passés avec toi !

Merci aux hématologues greffeurs, **Anne Huynh, Sarah Guenounou, Cécile Borel**, j'ai appris tellement en 6 mois, de l'infection à mucorale, cystites à BK virus, transfusion de granuleux et CAR-T ! Merci à la team greffe, **Lucie, Thibaut, Melissa, Solène C, Jennifer, Camille, Laura, Julien** et tous les autres.

Merci aux transplantateurs, **Nassim Kamar, Arnaud Del Bello**, merci de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur la LEMP avec vous. **Olivier**, merci encore pour ta confiance, ton efficacité, et la technique de drainage pleural !

Aux infectiologues de Cayenne, **Felix Djossou, Loïc Epelboin, Mélanie Gaillet**, et toute la team, j'ai vu tellement de choses intéressantes et variées, de l'encéphalite VIH à la maladie de Chagas, en passant par les fameux bouglous !

Merci au service de réanimation de Tarbes pour leur super accueil, leur pédagogie, merci à **Thierry Dulac, Philippe Petua, Benjamin Madeux, Jérémy Castanera, Christelle Boubien, Cathy Daunay, Quentin Vidal** de m'avoir fait découvrir votre belle spécialité, et merci à **Pierre Tailpied** pour ton conseil !

Enfin, merci à l'ensemble du service de biologie de l'hôpital de Tarbes. A **Alain Le Coustumier, Anne Marie Camin-Ravenne, Hugo Boijout, Marie El Addouli, Fred Jandot, Albertine Plat, Antoine Petitcolin**, merci pour votre temps et pour m'avoir partagé tout plein d'observations intéressantes, le syndrome Vexas, les dermatophytes, *Scedosporium*, le bacille de Friedländer, la pyoverdine... Merci également de m'avoir laissé du temps pour travailler cette thèse. Merci à l'ensemble des techniciens pour m'avoir montré votre travail et avoir répondu à mes questions, **Stella, Mélanie, Véro, Marie-Ange, Magali, Marianne, Vincent, Christelle** et les autres.

Au cachanais toulousains, **Clément, Benoît** (BLAAAAA) et **Jonjonc**. Aux futurs Lundiludique et RestoReg que vous savez si bien organiser (pas trop long le jeu et pas trop fat le repas :p). Toujours partants pour quelque chose (même sous le brouillard on est bien, hein Pianon :p) . AY DONO OUAT YEAH YEAH YEAH.

Aux autres toulousains : **Marie** et **Pierre**, toujours chouette de se voir ; **Laura, Manu**, mes modèles d'écologie ; **Hélène**, 11 ans maintenant qu'on se connaît ! ; **Marine, Cédric, Martial**, très heureuse des moments qu'on partage ! **Marcos** merci de prendre soin du foie et de l'espagnol de Paul, weon :) **Elo** et **Simon**, merci d'être présents malgré toute l'énergie que vous déployez au quotidien !

Au cachanais de là-bas et d'ailleurs : les Bios **Sylvain, Marine, LuNcie** une belle grenouille toujours motivée, **Clément, Nono** faut inventer le smiley élan, **Damdram**, On est trop loin pour se voir régulièrement, mais je garde en mémoire tous ces moments qu'on a partagés : des

trajets en RER jusqu'à Orsay, aux concerts parisiens, en passant par le ski à Avoriaz, et la spéléo avec arrêt sur touristes !!

La Makia et LGQAB en passant par les bikokiens, plein de bons souvenirs : **DJallas** (je te jure que ta vidéo de ski m'a aidée à écrire cette thèse !!!), **Junior, Quelu, Nico, Lucile, Yael, Rémi, Niguez, Aurore, Lucie Barbier, Sophie, Marie, TchoHug, Richou**, sans oublier **SHAAADOKO**.

La BJ, Ginette, mon **Valou** j'aimerais tellement qu'on se voie plus souvent, hâte de voir votre petit nid avec Camille, et de rencontrer futur Dago !! **LuNcie Zette, Héloïse patchangaa, Hélène, Céline, Flore, Claire, Pauline, Raph**.

A **Julie**, pour toutes nos sessions Skype, nos Kinder du samedi, et tous les bons moments avec toi, à **Hélène**, pour les années parisiennes, les moments à Bordeaux, et bientôt à Poitiers. Et merci les filles d'avoir porté mes culottes jusqu'au Mont Thabor !

Marie et Camille merci de m'avoir accueillie à Toulouse dès le début, et très contente d'avoir « grandi » avec vous le long de mon internat, vivement les futurs WE, et peut-être qu'on arrivera à Agriculturer un jour !

Carole, ton rire et nos sorties dans les montagnes me manquent, ne te transforme pas en poisson ! **Numa**, très satisfaite de l'hôtellerie de Château Garonne, et merci pour les quelques randos fort sympathiques.

Aux tarbais, **Tess** ta bonne humeur et ta motivation à toute épreuve me manquent, ta chambre t'attend ! **Alexia**, épanouie dans tous les domaines, mon modèle dans la vie ! **Mimi** on peut toujours compter sur toi, **Côme** hâte de gravir des sommets, **Camille et Joao** vous êtes géniaux <3, **Yue** merci pour les barbeucs tarbais, **Anne** et tes beaux yeux rieurs, **Elo** ton humour aussi tranchant que ta conduite, **Ryad** merci pour toutes nos discussions et nos footing, **Agathe** à bientôt à Toulouse, ou dans les montagnes, **Hamza**, vive ton calme et ta voix d'exception ! **Thomas** futur tarbais, compte sur moi pour venir squatter à mon tour ;)

A mes cointernes d'horizons variés : **Mélanie L, Julien C, Sarah S, Thomas P, Clara A, Sofiane** ; le FestiSMIT, **Lucas, Aurore, Coco, Céline, JRLH, Clément, Vincent**... je rappellerai humblement que le Feyba n'a plus de secret pour nous (ni le lasilix et le bromazepam pour certains) !

Tarbes 2021, **Aurore** (pour Christophe !), **Malo** (je t'ai toujours pas vu te gaméler, même dans le brouillard !), **Clara** (et **Antoine** pour ses conseils médicaux !), **Laure, Marie, Catherine, Xavier, Julie, Rémi** et les autres. Mes colocs actuels : **Charles, Quentin, Antoine**, merci pour les sorties d'escalade, les explorations (un peu trop) horizontales de grotte, l'amour des poivrons et votre humour si léger... **Vasile, Nico, Sergiu et Olga**, plein de

courage pour la chirurgie, maintenant je fais du Mamaliga sans gogoloch ! (nan, ça c'est faux malheureusement).

Aux guyanais, **Laureen, Laurène** (réserve le airbnb pour Bordeaux 2022 !), **Perrine, Mariyam, et Joseph** !! : la Wax, les matoutous, les carbets, le bruit des payopayo, et des kikiwi me manqueront toujours...

Aux internes d'infectieux, **Colleen**, merci pour tes corrections d'anglais, **Xavier**, merci pour le planning c'est la kiffance <3, **Marine**, ma co-DES d'amour, t'es trop géniale, **Baptiste**, hâte d'aller grimper avec toi, **Aurélie**, quelle superwoman, **Olivia** et **Nico** profitez bien de vos futures vadrouilles, **Jean-Roch** et **Mathilde**, la tribu grandit !!

Papa, Maman, merci de m'avoir toujours encouragée dans mes choix, et d'avoir été exigeants quand il le faut. Merci pour votre affection. Merci de nous avoir partagé votre motivation au travail. Merci aussi de nous avoir appris à rester équilibrées, notamment grâce à la musique, la danse et la montagne !

Mimou, Myrère, Schwesterchen !! La communication entre nous est parfois compliquée, mais t'as toujours les mots justes quand ça va pas, ton analyse souvent super mature (bon parfois un peu parano selon les sujets :p) m'étonne souvent, c'est pas pour rien qu'on me prend pour la petite ! Hâte de venir découvrir ta nouvelle vie, et pourquoi pas de repartir pour de nouvelles aventures guyanaises avec toi :)

Merci à l'ensemble de ma belle-famille, **Coco et Kiki** pour m'avoir toujours si bien intégrée, pour votre bonne humeur constante, et votre façon toujours positive de faire face au quotidien. **Antoine**, je ne t'ai pas volé ta maman puisque t'es adopté :D toujours chouette de te voir quand l'occasion se présente ! Merci également à **Martine et Jean-Pierre**, pour votre accueil toujours au rendez-vous, on se régale à chaque fois de votre cuisine et de vos anecdotes !

Paul, mon guide, ta bonne humeur et ton humour me portent depuis toutes ces douces années. Combien de fois ton pragmatisme et ta confiance m'ont permis de m'élever au-dessus des difficultés du quotidien. Après analyse par ton œil bienveillant et souvent un brin moqueur elles n'ont plus rien d'insurmontables.

Enfin, un remerciement spécial à **Tongo le tongue** !! YEAH YEAH YEAH DIZIZ MAÏ NIOU EXIT !!

Table des matières

Liste des abréviations	13
Introduction	14
Manuscrit	21
Abstract	21
Research in context	22
Introduction	23
Material and Methods	24
Results	26
Discussion	28
Tables and Figures	32
Conclusion	44
Références	46

Liste des abréviations

Français

ARV	Antirétroviraux
IgIV	Immunoglobulines polyvalentes intraveineuses
IL-7	Interleukine-7
IL-7rh	Interleukine-7 recombinante humaine
IM	Intramusculaire
IRIS	Syndrome inflammatoire de restauration immunitaire
IV	Intraveineux
JCV	Virus JC
LCR	Liquide céphalo-rachidien
LEMP	Leucoencéphalopathie multifocale progressive
PD-1	Programmed-Cell Death-1
SC	Sous-cutanée
SNC	Système Nerveux Central
TCR	T cell receptor
TLR	Toll-like receptor
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Anglais

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
ART	Antiretroviral treatment
CI	Confidence interval
CNS	Central nervous system
CRF	Case report form
CSF	Cerebrospinal fluid
DNA	Deoxyribonucleic acid
HIV	Human immunodeficiency virus
IL-7	Interleukin-7
IQ	Interquartile range
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome
IVIg	Intravenous immunoglobulin
JCV	JC virus
MRI	Magnetic resonance imaging
mRS	modified Rankin Scale
OR	Odd ratio
PCR	Polymerase chain reaction
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy
rhIL-7	recombinant human IL-7

Introduction

La leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) est une infection opportuniste démyélinisante du système nerveux central (SNC), liée à l'infection lytique des oligodendrocytes par le polyomavirus JC (JCV) (1). La LEMP affecte principalement les individus souffrant d'immunodépression cellulaire dans le cadre d'une infection par le VIH (notamment avant l'ère des traitements antirétroviraux hautement actifs), d'une hémopathie maligne, d'un déficit immunitaire primitif, ou d'une immunosuppression thérapeutique dans un contexte de transplantation d'organe solide ou de maladie inflammatoire systémique. La LEMP est une maladie rare, qualifiée d'orpheline, et grave avec une mortalité variant entre 29 et 90% selon les pathologies sous-jacentes (2,3). Des séquelles affectent 71 à 92% des survivants, d'ordre modérées à sévères pour plus de 30% d'entre eux (4,5). En l'absence de traitement antiviral efficace sur le JCV (6,7,8,9) la seule stratégie thérapeutique repose sur la restauration des réponses immunitaires anti-JCV. Les réponses lymphocytaires T CD4⁺ et CD8⁺ sont importantes pour le contrôle de l'infection par le JCV, et la détection chez les patients de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ anti-JCV est associée à un meilleur pronostic (10,11,12). Au cours de l'infection par le VIH, le contrôle de la réplication du VIH par un traitement antirétroviral efficace permet cette restauration immunitaire, avec une survie à un an du diagnostic de 75% (13). Pour les patients sous traitement immunosuppresseur pour une hémopathie maligne, un cancer, une pathologie inflammatoire ou auto-immune, ou une transplantation d'organe solide, la stratégie consiste en un arrêt ou un allègement du traitement immunosuppresseur (14), attitude non réalisable lorsque le déficit immunitaire est primitif. Le pronostic des LEMP survenant sur ces terrains est particulièrement sombre, avec des médianes de survie de 2 à 8 mois (15,16,17,18). La restauration la plus précoce possible après le diagnostic de LEMP des réponses immunitaires antivirales, dans le but d'obtenir un contrôle de la réplication virale JC et de l'infection active des oligodendrocytes, est cruciale afin d'améliorer le pronostic de la maladie. Cette restauration immunitaire peut toutefois être associée à la survenue d'un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (dont l'acronyme anglo-saxon est IRIS) en lien avec une infiltration des lésions de LEMP par des lymphocytes T CD8⁺, dans le cadre d'une réponse antivirale protectrice par nature, mais délétère par intensité (19).

Plusieurs stratégies d'immunothérapies visant à promouvoir la restauration de ces réponses immunitaires antivirales sont en cours d'investigation. Celles-ci reposent sur le transfert

adoptif de lymphocytes T spécifiques (20- 23), l'utilisation d'anticorps monoclonaux bloquant des molécules de checkpoint immunitaire comme Programmed-Cell Death-1 (PD-1) (24-30), l'utilisation de cytokines comme l'interleukine-2 (31,32), l'interleukine-15 (33) ou l'interleukine-7 (34-44), ou encore sur des stratégies vaccinales actives (38,45) ou passives (46). Ces approches sont synthétisées dans le tableau 1. A noter également qu'une stratégie antivirale reposant sur l'édition génomique est en cours d'étude, grâce à l'outil CASPR/Cas9 (46).

Ces stratégies restent expérimentales et reposent sur un faible niveau de preuve, correspondant principalement à des cas cliniques isolés ou des séries de faible effectif avec un potentiel biais de publication de résultats positifs.

Tableau 1: Différentes stratégies d'immunothérapie actuellement à l'étude dans le champ de la LEMP

Type d'Immunothérapie	Stratégie passive/active	Mécanisme d'action	Nombre de patients traités (terrain)	Résultats	Effets indésirables principaux	Références
IL-2 (administrée par voie IV ou SC quotidiennement)	Active	Expansion lymphocytaire (LT effecteurs et LT régulateurs)	4 (hématologie, natalizumab)	Amélioration clinique sur 4/4 patients. Survie prolongée	Syndrome fébrile, arthralgies, bactériémie	31,32
IL-15 (forme à demi-vie longue, 6 µg/kg par voie SC par semaine)	Active	Expansion lymphocytaire T CD8 ⁺ mémoires et NK	1 (hématologie)	Amélioration clinique et survie prolongée	Ø	33
IL-7 (cf Tableau 2) (10 ou 20 µg/kg par voie IM ou SC)	Active	Expansion lymphocytaire T CD4 ⁺ et CD8 ⁺ naïfs et mémoires, expansion du répertoire TCR	12 (hématologie, VIH, lymphopénie idiopathique, sarcoïdose, transplanté rénal)	11 patients avec évolution favorable 1 décès	Réactions au point d'injection, syndrome pseudo-grippal, hépatite	34-44
Anticorps monoclonaux anti-PD-1 (Nivolumab ou Pembrolizumab)	Active	Réversion du phénotype d'exhaustion lymphocytaire	16 (hématologie, VIH, déficit immunitaire primitif, transplantés rénaux)	8 patients avec évolution favorable	Perte de greffon, diarrhée, IRIS, éruption cutanée	24-30
Lymphocytes spécifiques expansus <i>ex-vivo</i> (autologue, donneur apparenté ou issu de bio-banque)	Passif	Apport de lymphocytes cytotoxiques antiviraux (JCV ou BKV)	14 (hématologie, déficit immunitaire, VIH)	9 patients avec évolution favorable	IRIS	20-23
Vaccination par des pseudo-particules virales VP1 (associée à un agoniste de TLR7/8 et à l'IL-7rh)	Active	Augmentation des titres d'anticorps neutralisants (et expansion lymphocytaire avec IL-7)	3 (en association avec IL-7rh)	Amélioration clinique sur 2/3 patients, stabilisation chez 1/3.	Ø (réaction au point d'injection d'IL-7)	38,45
Anticorps spécifiques	Passif	Apport d'anticorps anti-JCV	0	ND	ND	46

Mon travail de thèse s'est concentré sur l'intérêt de l'immunothérapie par IL-7 recombinante humaine (IL-7rh) au cours des LEMP. L'interleukine-7 est une cytokine sécrétée par les cellules stromales de la moelle osseuse et du thymus. Elle exerce ses effets suite à la fixation au récepteur à l'IL-7 (IL-7R), constitué de la chaîne commune au récepteur de cytokines γc (CD132) et de la chaîne α ou IL-7R α (CD127). L'IL-7R est exprimé à la surface de certains progéniteurs B, ainsi que des lymphocytes T naïfs, et mémoires non activés, et seulement sur une très faible proportion de lymphocytes T effecteurs. La fixation de l'IL-7 sur son récepteur induit les voies de signalisation Jak/Stat, impliquée dans la transcription de signaux anti-apoptotiques, et PI3K/AKT, impliquée dans la stimulation de la prolifération via l'activation du cycle cellulaire. L'IL-7 favorise la survie et la prolifération des lymphocytes T naïfs et mémoires, et entraîne une diversification du répertoire des TCR (48). En cas de lymphopénie, l'IL-7 s'accumule dans le sérum et les tissus, puis ses taux diminuent après reconstitution lymphocytaire (49). Dans des modèles murins, il a été montré que l'administration d'IL-7 favorise la résolution d'infections virales chroniques comme l'infection par le virus LCMV (lymphocytic choriomeningitis virus) (50). Chez des patients lymphopéniques du fait d'une infection par le VIH, d'un déficit immunitaire primitif ou au décours d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, l'administration d'IL-7rh conduit à une augmentation du taux de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ de façon transitoire jusqu'à un an post-traitement, ainsi qu'une diminution de la proportion de lymphocytes T régulateurs, et une augmentation de la diversité du répertoire du TCR chez certains patients (51-54). L'analyse de la littérature retrouve 12 patients traités par IL-7rh pour une LEMP, rapportés sous forme de cas cliniques principalement chez des patients atteints de lymphopénie CD4 idiopathique, dont 11 ont eu une évolution favorable. Ces données de très faible niveau de preuve suggèrent un bénéfice de l'immunothérapie par IL-7rh, représentant ainsi un espoir certain dans le champ de cette maladie grave. Une synthèse de ces 12 patients est présentée dans le tableau 2.

L'objectif de mon travail de thèse a été, à partir d'une cohorte rétrospective multicentrique assemblée à cet effet dans le cadre d'une collaboration internationale, i) de définir la proportion de patients survivants à 12 mois de l'initiation de l'IL-7rh, ii) d'identifier des facteurs prédictifs de survie et iii) de décrire le profil de tolérance de cette approche. Ce travail fait l'objet d'un article présenté dans ce manuscrit, article qui sera soumis prochainement à une revue scientifique avec comité de lecture.

Tableau 2: Synthèse des publications rapportant l'utilisation d'IL-7rh chez des patients atteints de LEMP

Publication	Age et Sexe	Pathologie sous-jacente	Année de traitement	Traitements autres	Détails sur l'administration d'IL-7rh	Délais entre symptômes et IL-7rh	Effets indésirables	Evolution virologique LCR /immunologique plasmatique	Devenir	Durée de suivi
Patel et al. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2010 (ref 34)	ND	Lymphopénie CD4 idiopathique	< 2010	Cidofovir Risperidone Mefloquine Brincidofovir Dapsone	ND	> 4 mois	Ø	Augmentation du taux de lymphocytes T CD4 circulants	Vivant, séquelles majeures	ND
Alstadhaug et al. <i>JAMA Neurol</i> 2014 (ref 35)	Homme de 61 ans	Lymphopénie CD4 idiopathique	2012	Mirtazapine	10 µg/kg SC par injection 1 fois par semaine durant 3 semaines	6 mois	Ø	Augmentation du nombre des lymphocytes T CD4 et CD8 circulants, avec augmentation des réponses fonctionnelles antivirales	Vivant, séquelles à type d'épilepsie complexe	14 mois
Gasnault et al. <i>Open Forum Infect Dis</i> 2014 (ref 36)	Femme, 53 ans	Lymphopénie post-allogreffe pour myélofibrose	2012	Ø	20 µg/kg SC par injection 1 fois par semaine durant 3 semaines	2 mois	Syndrome pseudo-grippal traité par paracétamol	Négativation de la PCR JCV dans le LCR, augmentation du nombre des lymphocytes T CD4 et CD8, et apparition de réponse fonctionnelle CD4 et CD8 anti-JCV	Vivant, séquelles minimales	18 mois
Soleimani-Meigooni et al. <i>J Neurovirol</i> 2018 (ref 37)	Homme de 77 ans	Lymphopénie post-chimiothérapie pour lymphome du manteau	2014	IgIV, Solumedrol, Mirtazapine, Mefloquine	20 µg/kg SC par injection 1 fois par semaine durant 3 semaines	4 mois	Possible IRIS corticosensible	Diminution de la charge virale JCV dans le LCR et augmentation du nombre des lymphocytes T CD4 et CD8	Vivant, séquelles	1 an

Sospedra et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2014 (ref 38)	Homme	? (non-VIH)	ND	Pseudo-particules virales VP1 + adjuvant (agoniste TLR7/8)	10 µg/kg SC par injection 1 fois par semaine durant 3 semaines	>12 mois	Réaction légère au point d'injection	Négativation de la PCR JCV dans le LCR, augmentation du nombre des lymphocytes T CD4 anti-JCV	Vivant, séquelles	ND
Sospedra et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2014 (ref 38)	ND	? (non-VIH)	ND	Pseudo-particules virales VP1 + adjuvant (agoniste TLR7/8)	10 µg/kg SC par injection 1 fois par semaine durant 3 semaines	>12 mois	Ø	Négativation de la PCR JCV dans le LCR, augmentation du nombre des lymphocytes T CD4 anti-JCV	Vivant, séquelles	ND
Miskin et al. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> 2016 (ref 39)	Homme 66 ans	Lymphopénie CD4 et CD8 idiopathique	ND	Ø	10 µg/kg IM par injection 1 fois par semaine durant 3 semaines	5 mois	Ø	Augmentation du nombre des lymphocytes T CD4 > CD8 et des LT régulateurs (retour à l'état basal après 29 semaines)	Vivant, séquelles	7 mois
Dekeyser et al. <i>Open Forum Infect Dis</i> 2017 (ref 40)	Homme 67 ans	Transplanté rénal sous Belatacept, mycophénolate mofetil (MMF) et corticoïdes.	2015	Arrêt du MMF, Echange plasmatique du Belatacept IgIV	20 µg/kg SC par injection 1 fois par semaine durant 3 semaines	28 jours	Ø	Stabilité de la charge virale JCV dans le LCR, augmentation du nombre des lymphocytes T CD4 sans restauration fonctionnelle	Décès	J41 de l'initiation de l'IL-7rh
Harel et al. <i>J Neurovirol</i> 2018 (ref 41)	Femme de 63 ans	Lymphopénie CD4 idiopathique	ND	Mirtazapine, Mefloquine, Maraviroc	10 µg/kg IM par injection 1 fois par semaine durant 3 semaines	> 6 mois	Ø	Pas de suivi de la PCR JCV dans le LCR ; pas d'augmentation du nombre des lymphocytes T CD4/CD8	Vivant, séquelles	> 1 an
Guille et al. <i>AIDS</i> 2019 (ref 42)	Femme de 49 ans	VIH	2016	Ø	10 µg/kg IM par injection 1 fois par semaine	1 mois	Ø	Négativation de la PCR JCV dans le LCR, augmentation du nombre des lymphocytes T	Vivant, séquelles minimales	18 mois

					durant 4 semaines			CD4 et CD8, apparition de réponse fonctionnelle anti-JCV		
Alstadhaug et al. <i>Clin Infect Pract</i> 2020 (ref 43)	Femme de 78 ans	Sarcoïdose pulmonaire sous corticothérapie (arrêté 25 ans auparavant)	2019	Mirtazapine	10µg/kg IM par injection 1 fois par semaine durant 4 semaines	17 semaines	Réaction au point d'injection. Episode fugace de confusion et d'ataxie.	Négativation de la PCR JCV dans le LCR, augmentation du nombre des lymphocytes T CD4 et CD8	Vivant avec séquelles modérées	> 1 an
Guffroy et al. <i>Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm</i> 2020 (ref 44)	Homme de 45 ans	Lymphopénie compliquant une sarcoïdose pulmonaire	ND	Ø	10 µg/kg par injection 1 fois par semaine durant 4 semaines	ND	Détresse respiratoire et hypercalcémie liée à une poussée sévère de sarcoïdose corticosensible	Augmentation du nombre des lymphocytes T CD4	Vivant	6 mois

Outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy treated by recombinant human Interleukin- 7, a retrospective multicenter cohort study

Abstract

Background: Restoring anti-JC virus (JCV) immunity is the primary treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Interleukin-7 is a cytokine increasing numbers and function of T cells. Since anecdotal case descriptions have reported PML improvement following recombinant human IL-7 (rhIL-7) administration, we surveyed a multicenter cohort of patients who received rhIL-7 for compassionate treatment of PML to estimate survival after rhIL-7 administration, analyze factors associated with survival, and describe its safety profile.

Methods: After exclusion of patients with missing data or receiving other immunotherapies, 64 patients with proven PML who received rhIL-7 between 2007 and 2020 were included. Logistic regression was used to analyze variables associated with one-year survival.

Findings: Underlying conditions were HIV/AIDS (n=27, 42%), hematological malignancies (n=16, 25%), primary immunodeficiencies (n=13, 20%), solid organ transplantation (n=4, 6%) and chronic inflammatory diseases (n=4, 6%). One-year survival was 54.7% and was similar between groups. Survival was not associated with baseline variables, but with a >50% increase in blood lymphocytes (OR 4.1, 95%CI 1.2-14.9, $p=0.027$) and CD4⁺ T cells (OR 5.9, 95%CI 1.7-23.3, $p=0.0076$) and a > 1 log copies/mL decrease in CSF JCV DNA (OR 7.6, 95%CI 1.6-56.1, $p=0.019$) following rhIL-7 initiation. Side effects occurred in 19 patients, mainly local and flu-like symptoms (n=8, 12,5%) and PML-IRIS (n=5, 7,8%).

Interpretation:

In this non-controlled, retrospective survey of rhIL-7-treated PML patients, survival of HIV-patients did not differ from that expected in rhIL-7-untreated patients, although for other underlying conditions, rhIL-7 may be beneficial. Blood lymphocytes increase and CSF JCV replication decrease during treatment follow-up were associated with better survival.

Funding:

None.

Research in context

Evidence before this study

Recovery of anti-JCV specific immune responses provides to date the only opportunity to halt PML. Several experimental immunotherapeutic approaches have been proposed to this regard, including cytokines, immune checkpoint blockade or transfer of virus-specific T cells. Interleukin-7 is a pivotal cytokine regulating T cell homeostasis. Administration of recombinant human IL-7 (rhIL-7) promoted quantitative and qualitative immune recovery in several phase I/II trials of lymphopenic patients, and it improved PML outcome in all except one of 12 cases reported in the literature as individual or small series reports, as of June 2021. Because case reports of new treatments followed by favorable outcome repeatedly raise false hopes in PML, our aim was to evaluate the impact of rhIL-7 on PML prognosis in a large cohort of patients.

Added value of this study

RhIL-7 is distributed by Revimmune® (formerly Cytheris®) and was provided for compassionate treatment of 85 PML patients worldwide between Aug 14, 2007, and Apr 02, 2020. Sixty-four of them (75%) were included in this non-controlled, retrospective, multicenter cohort. The overall one-year survival was 54.7% and did not differ from that expected in rhIL-7-untreated HIV/AIDS PML patients. Nevertheless, one-year survival of patients with hematological malignancies, primary immunodeficiencies and solid organ transplant recipients in this cohort contrasted with the even worse prognosis reported in the literature, suggesting that a benefit of rhIL-7 cannot be excluded for these groups. We were unable to identify any variable at baseline associated with survival. However, early increase in total blood lymphocytes and CD4⁺ T cells and decrease in JCV DNA load in the CSF following rhIL-7 initiation were associated with survival. Although these changes cannot be accounted to rhIL-7 effect alone, they provide early biomarkers for management of PML patients. Safety of rhIL-7 seemed acceptable although PML-IRIS occurred in five patients (7.8%).

Implications of all the available evidence

In this unique cohort, rhIL-7 was not associated with improved PML prognosis, although other subgroups than HIV/AIDS patients may benefit from this immunotherapy. Clinical trials evaluating rhIL-7 and other potential therapeutic approaches of PML are urgently needed.

Introduction

Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) is a rare but severe demyelinating disease of the central nervous system (CNS) caused by the reactivation of JC virus (JCV) in hosts with impaired cellular immunity (1). CD4⁺ T cell lymphopenia and qualitative deficiencies appear pivotal in PML occurrence (11), while both CD4⁺ and CD8⁺ T cell reactivity is associated with prevention and resolution of disease (12). Since there is no antiviral drug known to be active against JCV, recovery of antiviral specific immune responses remains to date the only alternative to control JCV replication, halt PML, and improve prognosis, as best illustrated by the effect of antiretroviral therapy (ART) on HIV/AIDS-associated PML survival (13). Emerging evidence suggests that PML remission can be achieved with novel immunotherapeutic approaches which promote the recovery of anti-JCV immune responses. These include immune checkpoint blockade (24), adoptive transfer of anti-polyomavirus specific T cells (22) and the use of G-CSF (55), or cytokines such as Interleukin (IL)-2 (31), IL-15 (33), or IL-7 (IL-7).

Interleukin-7 is a non-redundant cytokine mainly produced by non-hematopoietic stromal cells which is pivotal in regulating peripheral naïve T cell survival and homeostasis, and generation and maintenance of memory CD4⁺ and CD8⁺ T cells (56). According to individual case reports or small patient series published from 2010, and as of June 2021, eleven PML or granule cell neuronopathy patients with primary immunodeficiencies, hematological malignancies, HIV/AIDS or sarcoidosis have been reported to benefit from recombinant human IL-7 (rhIL-7) administration, either alone or in combination with VP1 virus-like particles vaccine (34-39,41-44), while a single kidney transplant recipient died early after rhIL-7 initiation (40). Because isolated case reports may bias the literature by over-reporting positive outcomes, and this has historically been true in PML, we aimed to assess retrospectively the outcome of PML in a large multicenter cohort of patients who received rhIL-7. Specific aims were to estimate the proportion of patients with PML who survived 12 months after rhIL-7 administration, to analyze factors associated with survival at one-year, and to describe the overall safety profile of rhIL-7.

Material and methods

Study Design and Participants

RhIL-7 is distributed worldwide by Revimmune[®] (formerly Cytheris[®] until 2013, product code CYT107). In Europe and in the USA, an orphan drug designation for CYT107 in the treatment of PML was granted. The molecule is available upon request of an authorized physician for compassionate treatment of PML, after validation by national Regulation Agencies or local Ethical Committees. Depending on the different time periods, CYT107 was administered as either subcutaneous (mostly before 2015) or intramuscular (mostly since 2015) injections of 10 to 20 µg/kg/week for a total of four injections (one cycle), after the patient (or a legal representative if decision making capacity was impaired) had signed informed consent.

For this study Revimmune[®] consented to share the list of physicians who requested CYT107 for compassionate treatment of PML patients between Aug 14, 2007, and Apr 02, 2020. Referring physicians were invited to participate to this retrospective cohort study and provide patient's details. All adults (age ≥ 18 years) having received at least one injection of rhIL-7 for treatment of definite PML (defined as compatible clinical and imaging findings and either JCV DNA detected in cerebrospinal fluid (CSF) or confirmatory histological analysis of a brain biopsy) were included (57). Patients with granule cell neuronopathy were also included. Patients with missing data (including cases for whom the physician in charge did not reply to our invitation), patients who received low-dose rhIL-7 (< 10 µg/kg), and patients who received other immunotherapies concomitantly or during the 12-month period after rhIL-7 administration were not included.

This study was approved by an institutional review board (RnIPH 2020-96), in accordance with the French data protection authority (MR004, Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL number 2206723v0).

Data collection

Data were retrospectively collected by the physician in charge of the patient who met the eligibility criteria using an anonymized case report form (CRF). CSF JCV DNA PCR was performed according to local techniques, and quantitative results expressed as log copies/mL. Side effects including PML-IRIS were recorded for all patients. Diagnosis of PML-IRIS relied on clinical worsening with an increase of modified Rankin Scale (mRS) of at least one point associated with onset or worsening of contrast-enhancing and/or edematous brain MRI lesions.

Statistical Analyses

Descriptive analysis was performed using median with interquartile range (IQ₂₅₋₇₅) for quantitative variables and number with percentage for qualitative data. The primary endpoint was the proportion of patients alive 12 months after rhIL-7 initiation. Logistic regression was used to analyze the variables associated with one-year survival. The response variable was one-year-survival (yes/no) and explanatory variables collected at baseline were: sex, age at PML diagnosis, HIV/AIDS-associated PML, immunosuppressive treatment within five years before PML diagnosis, modified Rankin Scale, contrast enhancing lesion, number of brain regions involved, blood absolute lymphocytes, CD4⁺ T cell and CD8⁺ T cell counts at baseline (/μL) (i.e. at or closest to the time of rhIL-7 initiation), and CSF JCV DNA at baseline (log copies/mL). Univariate models contained the response variable and one of these variables. Multivariate model was a complete model including all the explanatory variables. If at least one explanatory variable perfectly separates the zeros from the response variable, the penalized logistic regression was carried out for all the models in order to guarantee the consistency of the results. Blood lymphocyte counts and CSF JCV DNA were measured and compared at baseline and at one-month follow-up after rhIL-7 initiation for 12-months PML-survivors on the one hand and non-survivors on the other. Wilcoxon Mann-Whitney tests were used for comparison at a same timepoint between survivors and non-survivors, while Wilcoxon signed Rank Tests for paired data were used for baseline and follow-up comparison. Survival analysis using Kaplan-Meier curves was performed during one year following rhIL-7 treatment: event was the vital status (death or not) and the delay was the time between initiation of treatment and death. Log-Rank test was used for comparison of survival curves between HIV/AIDS patients and others. All tests were 2-sided and considered significant at α level of 0.05. Statistical analyses were conducted using SAS® Software version 9.4, GraphPad Prism Software version 9, and STATA version 15.

Role of the funding source

There was no specific funding.

Results

Out of 85 patients with PML who received rhIL-7 during the study period, 13 were not included in this survey because of missing data, one because he received low dose rhIL-7 (3 µg/kg) and seven because they received other immunotherapies, including immune checkpoint inhibitors (n=4) or VP1 virus-like particles vaccine (n=3). Finally, 64 cases (75.3%) were included in the analyses.

Patient's characteristics and management of PML

JCV infection of the CNS was proven in all cases, by histology only in four patients (6%), and by JCV DNA detection in the CSF of the remaining 60 patients (94%). One patient showed histology compatible with JCV granule cell neuronopathy. Characteristics of patients at the time of rhIL-7 initiation are presented in table 1. Main associated conditions were HIV/AIDS (n=27, 42%), hematological malignancies (n=16, 25%), primary immunodeficiencies (n=13, 20%) solid organ transplantation (n=4, 6%) and chronic inflammatory diseases (n=4, 6%). People living with HIV/AIDS were mainly males and younger than those with other conditions. Details on immunosuppressive therapies before PML onset are presented in supplementary table 1. Median delays between first symptoms, PML diagnosis and rhIL-7 initiation, mRS, performance status and number of brain lobes affected by PML at rhIL-7 initiation did not differ between groups. Patients living with HIV/AIDS had more often posterior fossa involvement (15/26, 57.7%) and had higher blood absolute lymphocytes (1502/µL, IQ₂₅₋₇₅ 980-2528) and CD8⁺ T cell (908/µL, IQ₂₅₋₇₅ 590-1669) counts, but lower CD4⁺ T cell counts (96/µL, IQ₂₅₋₇₅ 45-216) than the other groups. Patients with primary immunodeficiencies presented more often with contrast-enhancing PML lesions (8/13, 61.5%). Quantitative CSF JCV DNA PCR results at rhIL-7 initiation were available for 53/60 patients, with a median JCV DNA load of 3.9 log copies/mL (IQ₂₅₋₇₅ 2.7-4.4), similar between groups. Recombinant human IL-7 was administered at 10 µg/kg/injection to 51/59 patients (86.4%, 5 missing data) and at 20 µg/kg/injection to 8/59 patients (13.6%), mostly through the intramuscular route (47/59, 79.7%, 5 missing data). Most patients received three or more rhIL-7 injections (56/64, 87.5%) (Table 2). All patients living with HIV/AIDS received optimized ART following PML diagnosis, with control of HIV-1 replication in all except one. For patients with iatrogenic PML, immunosuppressive treatments were stopped in 7/14 patients, and alleviated in 6/14 patients.

Survival analysis and correlates of survival

One-year all-cause survival following start of rhIL-7 was 54.7% and was similar between the three larger patient groups, i.e., HIV infection, hematological malignancies and primary immunodeficiencies (Table 3). One-year probability of survival following rhIL-7 initiation is shown in Figure 1 for the whole cohort (A) and based on HIV/AIDS status (B). Survival was not different between HIV/AIDS and non-HIV/AIDS patients ($p=0.656$). Overall, 28/64 patients (43.8%) died, all from neurological complications of PML and associated respiratory complications, although for two of them death was also potentially related to the evolution of the underlying disease (refractory non-Hodgkin B cell lymphoma and CD8⁺ T cells encephalitis in two patients with HIV/AIDS). Median delay between rhIL-7 administration and death was 42.5 days (IQ₂₅₋₇₅ 23.8-60.8). Among patients who survived at 12 months, median mRS was 3 (IQ₂₅₋₇₅ 2-4) at last neurological assessment performed a median of 254 days after rhIL-7 initiation (IQ₂₅₋₇₅ 174-335).

The correlation of one-year survival with demographic and other patient's characteristics at rhIL-7 initiation are presented in Table 4: none was predictive of PML survival by multivariate analysis. Of note, neither dose nor route nor delay between symptoms onset and administration of rhIL-7 was associated with survival (univariate analysis, data not shown). We then focused on variables collected in the first month after rhIL-7 initiation. Because of missing data, only an exploratory univariate analysis was performed (Table 5). We found that an increase of >50% in blood absolute lymphocyte and CD4⁺ T cell counts at least once during the 4-week follow-up compared to the values at the start of rhIL-7 administration was associated with a higher likelihood of survival (respectively OR 4.1, 95%CI 1.2-14.9, $p=0.027$, and OR 5.9, 95%CI 1.7-23.3 $p=0.0076$), while the same increase in absolute CD8⁺ T cell counts was not (OR 2.0, 95%CI 0.6-6.6, $p=0.26$). A > 1 log copies/mL decrease in CSF JCV DNA load from rhIL-7 initiation at first follow-up was also associated with a higher likelihood of survival (OR 7.6, 95%CI 1.6-56.1, $p=0.019$). Finally, when considering JCV DNA load in the CSF at rhIL-7 baseline and approximately at one-month follow up after rhIL-7 initiation, CSF JCV DNA load significantly decreased at one-month follow-up in survivors in comparison to non-survivors ($p<0.0001$, figure 2B), although blood absolute lymphocytes significantly increased in both groups ($p<0.05$, figure 2A) and in equivalent magnitude ($p=0.33$).

Safety

Twenty side effects were reported in 19 patients (29.7% of total cohort, Table 6), mostly local injection reactions and flu-like symptoms (8/20, 40%). Three patients showed

worsening of their underlying condition after rhIL-7 treatment (non-Hodgkin B cell lymphoma associated-hemophagocytosis, granulomatous manifestations related to sarcoidosis, CD8⁺ T cell encephalitis, in one patient each). One lung transplant recipient developed chronic graft dysfunction after his immunosuppressive regimen was alleviated. PML-IRIS was diagnosed in 5/64 patients (7.8%), with a median of 22 days after rhIL-7 initiation (range 11-36). PML-IRIS occurred in all groups except transplant recipients, without difference among groups, and irrespective of the presence of contrast-enhancing brain MRI lesions before rhIL-7 initiation (1/13 (7.7%) with contrast-enhancing lesions versus 4/49 (8.2%) without). Following PML-IRIS, corticosteroids were administered to 4 of 5 patients, and rhIL-7 was discontinued in two, without subsequent reintroduction. No death was attributed to PML-IRIS.

Discussion

In this multicenter retrospective “real-life setting” heterogeneous cohort of 64 patients with proven PML and treated by rhIL-7, the overall survival at 12-months following rhIL-7 initiation was 54.7%. Although rhIL-7 did not improve the overall survival of PML, a benefit in one-year survival cannot be excluded for patients with hematological malignancies, primary immunodeficiencies and solid organ transplant recipients.

This cohort is representative of the various conditions associated with PML. Although HIV/AIDS still represents the most frequent underlying condition in PML, its frequency is declining because of the effects of ART, and concurrently to an increased proportion of patients with other primary or acquired immunodeficiencies, such as hematological malignancies, chronic inflammatory (or rheumatological) diseases treated by biological immunosuppressive/modulatory agents, or transplant recipients (58). The analysis of survival should be interpreted considering different underlying PML-associated condition and therapeutic management, which relies on the initiation of effective ART in patients with HIV/AIDS, and interruption or reduction of immunosuppressive drugs in patients with iatrogenic PML. In this setting, the net effect of rhIL-7 on survival could not be ascertained, except possibly for patients with primary immunodeficiencies.

This was not a controlled study. However, we attempted to compare survival in our cohort to survival data reported in the literature. Focusing on 28 patients with HIV/AIDS who received a five-drug combination ART with Enfuvirtide in the open-label non-comparative

prospective pilot ANRS 125 study, conducted between 2005 and 2006, the one-year cumulative probability of survival after PML diagnosis was 75% (95% CI 0.61-0.93) (13), while a 50% survival rate was previously reported in patients who received conventional triple-drug ART (11,59). In our study, the one-year survival of the 27 patients with HIV/AIDS after rhIL-7 initiation was 51.9%. All except one experienced control of HIV-1 replication under ART, one was lost to follow up, and rhIL-7 did not seem to have improved PML prognosis in this group of patients. On the other hand, the similar prognosis in patients with HIV/AIDS and patients with hematological malignancies, primary immunodeficiencies and solid organ transplantation in our cohort is notable. Several case series and literature reviews of patients with hematological malignancies uniformly report a dismal median overall survival of 2 to 8 months, and a case-fatality rate reaching 90% (15). Among the 16 patients with hematological malignancies included in our study, the one-year survival was 50%. Along the same line, a case series of three PML patients and a literature review of 26 additional PML patients with syndromically or genetically defined primary immunodeficiencies reported a mortality rate of 85% one year after symptoms onset, with a median survival of four to eight months (16). In contrast, the one-year survival after initiation of rhIL-7 for the 13 patients with primary immunodeficiencies in our study was 53.9%. In solid organ transplant recipients, a case series and a literature review of 44 cases reported a median survival of 6.4 months (range 4-15.6 months) following onset of PML symptoms (18). Three of the four transplant recipients in our study were alive 12 months after initiation of rhIL-7. Finally, out of four patients with chronic inflammatory diseases in our study, three were alive 12 months after initiation of rhIL-7. We were unable to retrieve survival data among such patients in the literature. Although numbers are low and direct comparisons not possible, a beneficial effect of rhIL-7 on the one-year survival in PML patients with hematological malignancies, primary immune deficits or transplant recipients seems likely.

Detectable JCV-specific cellular immune responses in blood and CSF, blood CD4 T cell count $> 200/\text{mm}^3$, absence of posterior fossa involvement at PML onset, and rapid clearance of JCV from CSF, have been suggested to correlate with longer survival in PML patients (1). In our study, multivariate analysis of several demographic, clinical, biological and brain MRI variables collected at initiation of rhIL-7 failed to identify any variable associated with one-year survival after initiation of rhIL-7. However, laboratory monitoring in the first month after rhIL-7 initiation showed that, compared to baseline, a $> 50\%$ increase in blood total lymphocytes and in CD4⁺ T cell counts, and a decrease of > 1 log copies/mL of CSF JCV DNA load, were associated with survival. In mice infected with lymphocytic

choriomeningitis virus (LCMV), IL-7 promoted cytokine production, improved T cell effector function and numbers, and viral clearance (50). In several phase I/II trials in patients with primary immunodeficiencies, HIV/AIDS or in allogeneic stem cell transplant patients, high circulating and tissue levels of IL-7 following administration of rhIL-7 in lymphopenic patients were associated with a durable increase in circulating CD4⁺ and CD8⁺ T cells. These effects were the likely consequence of a homeostatic expansion of both peripheral naïve and memory CD4⁺ and CD8⁺ T cell populations, all expressing the IL-7 receptor (CD127) alpha chain (52,60). RhIL-7 administration also led to an increase in the number of tissue-resident T cells in the gut mucosa and bone marrow in patients with idiopathic CD4⁺ T cell lymphopenia or chronic HIV infection (53,61). These quantitative changes were also associated with increased antigen-specific T cell responses, including viral-specific T cells, CD4⁺ T cell polyfunctionality, and diversity of T cell receptor repertoire (49,51,53,60). In our study, the biological variations associated with survival, i.e., the increased total lymphocyte and CD4⁺ cell numbers, could be related to initiation of effective ART or alleviation of immunosuppressive treatments. On the other hand, the biological effect of rhIL-7 on quantitative and qualitative antiviral T cell immune responses may have contributed to decrease in JCV replication and control of PML in some patients. However, neither JCV specific immune response analysis nor extensive phenotypic analysis of T cells were performed in patients from this cohort at baseline and during follow-up. In our cohort, neither dose nor route of administration of rhIL-7 was associated with survival. This is consistent with previous dose and dose escalation studies assessing the biological effect of injections of 10, 20, and 30 µg/kg/week, which did not suggest a dose-dependent response to rhIL-7 treatment (53,54). On the other hand, subcutaneous injection was associated with generation of antidrug antibodies in a substantial number of patients, but with no clear impact on CD4⁺ T-cell dynamics (52).

Recombinant human IL-7 was well tolerated in phase I/II trials in patients with primary immunodeficiencies, HIV/AIDS or in allogeneic stem cell transplant (51-54,60). As in our cohort, injection site reactions and transient flu-like symptoms were the main adverse events. In addition, five patients in our cohort developed PML-IRIS. Immune restoration is not always beneficial and a proportion of PML patients worsens from PML-IRIS which arises from an excessive protective immune response against pathogen-derived antigens (19). Interleukin-7 may contribute to PML-IRIS occurrence by promoting lymphopenia-induced proliferation (62), and downregulation of the expression of the immune checkpoint molecule Programmed-cell death-1 by effector T cells (50). However, although most patients of our

cohort developing PML-IRIS required steroid treatment, none died from PML-IRIS, nor PML. Because IL-7 is thought to support aberrant immune activity in autoimmune diseases such as diabetes, multiple sclerosis, and chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease (56), IL-7 may have theoretically contributed to the development or worsening of the few inflammatory manifestations reported, and to the chronic dysfunction of the lung transplant in one patient. Also, the expression of the IL-7R α -chain on common lymphoid progenitor cells, pro and pre-B cells (but not on immature and mature B cells) and throughout T cell development and maturation (except on effector cells) may theoretically promote IL-7R-mediated proliferation to such an extent that it contributes to the worsening of lymphoid tumors (56). However, no relapse of underlying hematological malignancies was reported among 16 patients in our cohort, although long term follow-up is not yet available.

This work is limited by its observational, retrospective and non-comparative design. The population was not homogenous, since patients presented different underlying conditions and data from small-size sub-populations were difficult to analyze and compare. In addition, case selection may have been subjected to referral bias to expert centers of particularly severe patients, and statistical analyses were also limited by the small sample size and some missing data. The study was multicentric and therefore analyses were not standardized among centers, including CSF JCV DNA detection and quantification, and MRI evaluations. On the other hand, this was a unique real-world study, including almost all PML patients who have received rhIL-7 so far, and with clinical and laboratory data collected in a standardized CRF, in order to guarantee, as much as possible, the validity of the information.

In conclusion, this unique cohort of patients with PML provides important information on a suggested immunotherapeutic treatment of PML and suggests a literature bias related to over-reporting of positive outcomes by individual case descriptions. Survival did not differ from that expected in rhIL-7-untreated PML patients, although a benefit in patients with hematological malignancies, primary immunodeficiencies and solid organ transplant recipients cannot be excluded. Total lymphocyte and CD4⁺ T cell count increase and CSF JCV replication decrease during treatment were associated with better survival, but it was not possible to ascertain whether they depended on rhIL-7 therapy, immune restoration through ART or withdrawal of immunosuppressive drugs, or both. Rigorous clinical trials further evaluating rhIL-7 and other potential therapeutic approaches of PML are urgently needed.

Tables/Figures

Table 1: Main characteristics of the 64 patients at rhIL-7 initiation

	All (n=64)	HIV/AIDS ¹ (n=27)	Hematological malignancies ² (n=16)	Primary immuno-deficiencies ³ (n=13)	Transplant recipients ⁴ (n=4)	Chronic inflammatory diseases ⁵ (n=4)
Male sex (n, %)	37 (57.8)	19 (70.4)	8 (50)	6 (46.2)	2 (50)	2 (50)
Age at PML diagnosis (median, IQ ₂₅₋₇₅ , years)	53 (41-66.5)	43 (37-51)	68.5 (60-71.5)	54 (49-61)	57 (42-62)	72.5 (58.5-75)
Immunosuppressive treatment in the 5 years before PML diagnosis (n, %)	28 (43.8)	2 (7.4)	16 (100)	4 (30.8)	4 (100)	2 (50)
Delay between first symptoms to rhIL-7 initiation (median, IQ ₂₅₋₇₅ , days)	78 (52-154) (1/64)	78 (55-170)	69 (42.5-126.5)	125 (70.5-183) (1/13)	26.5 (11-145)	98 (66.5-277)
Delay between PML diagnosis to rhIL-7 initiation (median, IQ ₂₅₋₇₅ , days)	42 (22-61) (1/64)	48 (23-64)	33 (18.5-46)	47.5 (38.5-75) (1/13)	18 (7.5-50)	29.5 (17.5-37)
mRS (median, IQ ₂₅₋₇₅)	4 (3-4) (1/64)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4) (1/13)	3.5 (1.5-4)	3 (2-3.5)

PS (median, IQ ₂₅₋₇₅)	40 (30-50) (3/64)	40 (30-50)	50 (40-50) (1/16)	50 (30-60) (2/13)	40 (35-70)	60 (50-80)
Number of brain lobes affected (median, IQ ₂₅₋₇₅)	4 (3-5) (3/64)	4 (2-5) (1/27)	4 (3-4) (1/16 [‡])	4 (2.5-5.5) (1/13)	3.5 (2.5-4)	3.5 (2.5-4.5)
Number of patients with posterior fossa involvement (n, %)	24 (39.3) (3/64)	15 (57.7) (1/27)	4 (26.7) (1/16)	4 (33.3) (1/13)	0	1 (25)
Number of patients with PML contrast enhancing lesions (n, %)	13 (21) (2/64)	1 (3.8) (1/27)	3 (20) (1/16)	8 (61.5)	0	1 (25)
Blood absolute lymphocyte count (median, IQ ₂₅₋₇₅ /μL)	1171 (450-1945) (2/64)	1502 (980-2528)	641.5 (366.5-1238.5)	500 (200-1300) (2/13)	920 (470-3650)	906 (356.5-2113)
Blood absolute CD4 ⁺ T cell count (median, IQ ₂₅₋₇₅ /μL)	132.5 (66-302.5)	96 (45-216)	130 (77.5-250.5)	140 (87-282)	281.5 (133-650)	597.5 (201.5-1028)
Blood absolute CD8 ⁺ T cell count (median, IQ ₂₅₋₇₅ /μL)	452.5 (139-922) (2/64)	908 (590-1669) (1/27)	260 (139-452) (1/16)	209 (58-376)	100 (89-405.5)	105.5 (61-648.5)
Quantitative JCV DNA load in CSF (median, IQ ₂₅₋₇₅ , log copies/mL)	3.9 (2.7-4.4) (7/60*)	3.6 (2.6-4.3) (5/27)	4.2 (2.7-5.4) (2/16)	3.8 (2.8-4.2)	4.1 (4.0-4.4)	3.3 (0.7-5.2)

¹ Among HIV/AIDS patients, 19/27 (70.4%) were not on ART and 23/26 (88.5%, one missing data) had unsuppressed HIV-1 replication ($> 2.3 \log_{10}$ copies/mL) at PML diagnosis

² Hematological malignancies were B cell non-Hodgkin lymphoma (9/16, 56.2%), chronic lymphoid leukemia (2/16, 12.5%), Hodgkin lymphoma (1/16, 6.2%), T cell lymphoma (1/16), Waldenström macroglobulinemia (1/16), myelofibrosis (1/16) and acute myeloid leukemia (1/16)

³ Primary immunodeficiencies included idiopathic CD4⁺ T cell lymphocytopenia (n=6), common variable or combined immunodeficiency (n=4), inherited epidermodysplasia verruciformis (n=1), Mc Kusik syndrome (n=1) and Zinseer-Cole-Engeman syndrome (n=1)

⁴ Transplanted organs were kidney (n=3) and lung transplant (n=1)

⁵ Chronic inflammatory diseases included sarcoidosis (n=2), rheumatoid arthritis (n=1) and polymyalgia rheumatica (n=1)

* 7 patients with positive CSF JCV DNA PCR with qualitative method only

Abbreviations: ART, antiretroviral therapy; CSF, cerebrospinal fluid; HIV/AIDS, human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome; IQ, interquartile; JCV, JC virus; mRS, modified Rankin scale; PML, progressive multifocal leukoencephalopathy; PS, performance status; rhIL-7, recombinant human interleukin 7

All baseline variables refer to data at or closest to the time of rhIL-7 initiation, unless specified

Number of patients with missing data are indicated in brackets by fraction after each result if applicable

Supplementary table 1: Other characteristics of the 64 patients

	All (n=64)	HIV/AIDS (n=27)	Hematological malignancies (n=16)	Primary immuno- deficiencies (n=13)	Transplant recipients (n=4)	Chronic inflammatory diseases (n=4)
Chemotherapy (n, %)	16 (25)	1 ¹ (3.7)	15 (93.8)	0	0	0
Steroids (n, %)	16 (25)	1 ² (3.7)	4 (25)	4 (30.8)	4 (100)	3 (75)
Monoclonal antibodies ³ (n, %)	21 (32.8)	0	14 (87.5)	3 (23.1)	4 (100)	0
Other immunosuppressive drugs ⁴ (n, %)	8 (12.5)	0	2 (12.5)	1 (7.7)	4 (100)	1 (25)
Allogeneic HSCT (n, %)	3 (4.7)	0	3 (18.7)	0	0	0
Autologous HSCT (n, %)	2 (3.1)	0	2 (12.5)	0	0	0
Positive JCV PCR in blood at rhIL-7 initiation (n, %)	20/29 (69.0)	3/6 (50)	7/9 (77.8)	8/9 (88.9)	1/2 (50)	1/3 (33.3)
Quantitative JCV load in blood at rhIL-7 initiation (median, IQ ₂₅₋₇₅ , log copies/mL)	3.0 (2.5- 3.5) (1/20*)	3.0 (2-4.3)	3.3 (2.5-3.4)	2.7 (2.3- 3.5) (1/13)	3.1	4.2

Immunosuppressive medications refer to treatments received for underlying conditions, whether ongoing at the time of PML diagnosis or not.

¹ Doxorubicin for Kaposi Sarcoma

² Prednisolone for B cell lymphoma-associated hemophagocytosis

³ Rituximab, Obinutuzumab, Infliximab, Basiliximab, Gemtuzumab-Ozogamicine

⁴ Azathioprine, calcineurin inhibitors, MMF, anti-thymoglobulins, belatacept, everolimus, methotrexate

*1 patient with positive blood JCV viral load with qualitative method only

Number of patients with missing data are indicated in brackets by fraction after each result if applicable

Table 2: PML treatment: rhIL-7 therapy and concomitant treatments

	All (n=64)	HIV/AIDS (n=27)	Hematological diseases (n=16)	Primary immuno- deficiencies (n=13)	Transplant recipients (n=4)	Chronic inflammatory diseases (n=4)
rhIL-7 dosage						
rhIL-7 10 µg/kg/injection (n, %)	51/59 (86.4) (5/64)	21/24 (87.5) (3/27)	13 (81.3)	10/11 (90.9) (2/13)	3 (75)	4 (100)
rhIL-7 15 or 20 µg/kg/injection (n, %)	8/59 (13.6) (5/64)	3/24 (12.5) (3/27)	3 (18.8)	1/11 (9.1) (2/13)	1 (25)	0
rhIL-7 way of administration						
rhIL-7 intramuscular administration (n, %)	47/59 (79.7) (5/64)	20/25 (80) (2/27)	12 (75)	9/10 (90) (3/13)	2 (50)	4 (100)
rhIL-7 number of injections						
1 or 2 rhIL-7 injections (n, %)	8 (12.5)	5 (18.5)	2 (12.5)	1 (7.7)	0	0
3 or 4 rhIL-7 injections (n, %) *	56 (87.5)	22 (81.5)	14 (87.5)	12 (92.3)	4 (100)	4 (100)
Other treatments						
Mirtazapine (n, %)	19 (29.7)	5 (18.5)	6 (37.5)	6 (46.2)	0	2 (50)
Mefloquine (n, %)	3 (4.7)	0	2 (12.5)	1 (7.7)	0	0
IVIg (n, %)	6 (9.4)	1 (3.7)	4 (25)	0	1 (25)	0

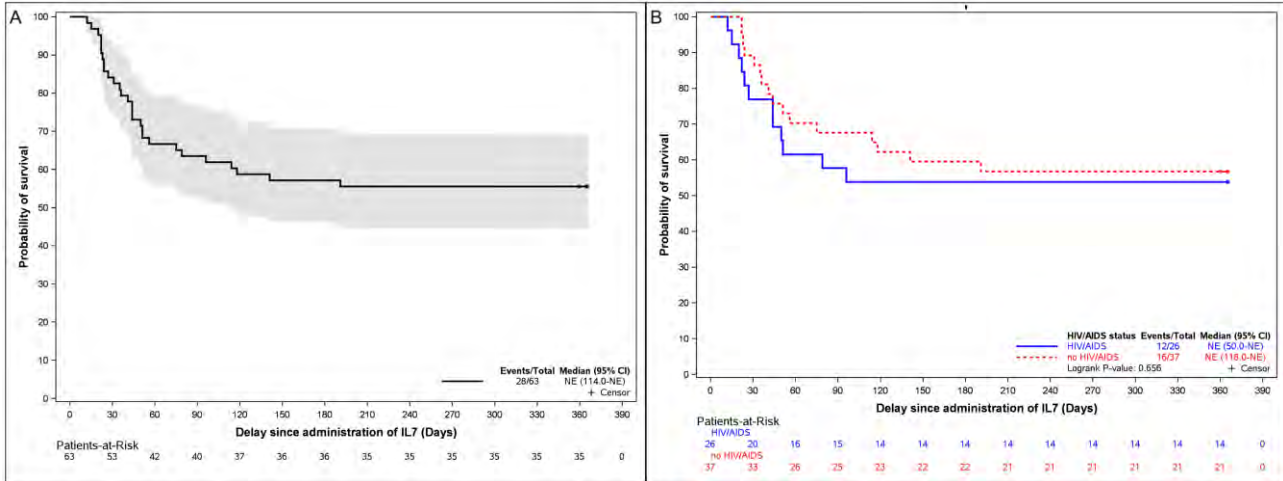
* 1 patient with primary immunodeficiency received two courses of three injections
Number of patients with missing data are indicated in brackets by fraction after each result if applicable

Table 3: One-year status after rhIL-7 initiation

	All (n=64)	HIV/AIDS (n=27)	Hematological diseases (n=16)	Primary immuno- deficiencies (n=13)	Transplant recipients (n=4)	Chronic inflammatory diseases (n=4)
Alive (n, %)	35 (54.7)	14 (51.9)	8 (50)	7 (53.9)	3 (75)	3 (75)
Death from any cause (n, %)	28 (43.8)	12 (44.4)	8 (50)	6 (46.2)	1 (25)	1 (25)
Lost to follow-up (n, %)	1 (1.6)	1* (3.7)	0	0	0	0
Delay between rhIL-7 initiation and death, days (median, 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

* This patient was lost to follow-up at day 328 after rhIL-7 initiation.

Figure 1: One-year probability of survival following rhIL-7 treatment initiation



- A. One-year probability of survival following rhIL-7 treatment initiation in the whole cohort (light grey area indicates CI95)
- B. One-year probability of survival following rhIL-7 treatment initiation in patients with HIV/AIDS or other underlying diseases

Table 4: Uni- and multivariate analyses of variables at rhIL-7 initiation associated with one-year survival after rhIL-7 initiation

				Univariate analyses		Multivariate analyses	
		Survivors	Non-survivors	OR (95 % CI)	<i>p</i> -value	OR (95 % CI)	<i>p</i> -value
Sex	Male	10	14	1		1	
	Female	17	6	4.0 (1.2-13.6)	0.029	7.4 (0.9-58.1)	0.057
Age at PML diagnosis (years)	< 65	22	12	1		1	
	≥ 65	5	8	0.34 (0.09-1.3)	0.11	0.18 (0.023-1.5)	0.11
PML-related condition	Other than HIV/AIDS	15	12	1		1	
	HIV/AIDS	12	8	1.2 (0.37-3.8)	0.76	0.64 (0.042-9.8)	0.75
Immunosuppressive treatment within 5 years before PML diagnosis	No	16	9	1		1	
	Yes	11	11	0.56 (0.18-1.8)	0.34	0.52 (0.059-4.6)	0.56
mRS	4-5	16	15	1		1	
	0-3	11	5	2.1 (0.58-7.3)	0.26	3.0 (0.49-18.7)	0.23
Contrast enhancing lesion on brain MRI	Yes	6	3	1		1	
	No	21	17	0.62 (0.13-2.8)	0.54	3.0 (0.35-25.7)	0.32
Number of brain regions involved by PML	> 2	19	20	1		1	
	≤ 2	8	0	17.9 (0.81-392.8)	0.067	7.4 (0.36-151.8)	0.19
Lymphocyte count (/μL)	< 1500	19	17	1		1	
	≥ 1500	8	3	2.4 (0.54-10.5)	0.25	0.88 (0.089-8.5)	0.91
CD4 ⁺ T cell count (/μL)	< 200	19	11	1		1	
	≥ 200	8	9	0.52 (0.15-1.7)	0.28	0.66 (0.12-3.7)	0.64
CD8 ⁺ T cell count (/μL)	< 120	9	3	1		1	
	≥ 120	18	17	0.35 (0.082-1.5)	0.16	0.4 (0.042-3.9)	0.43
JCV CSF DNA load (log copies/mL)	Median (IQ ₂₅₋₇₅)	3.95 (2.55-4.45)	4.21 (2.80-4.79)	0.77 (0.51-1.2)	0.22	0.80 (0.47-1.36)	0.41

Uni- and multivariate analyses were performed on a set of variables collected at baseline before initiation of rhIL-7 in a subset of 47 patients with no missing data for their association with vital status at 12 months. CSF: Cerebrospinal fluid; mRS: modified Rankin Scale

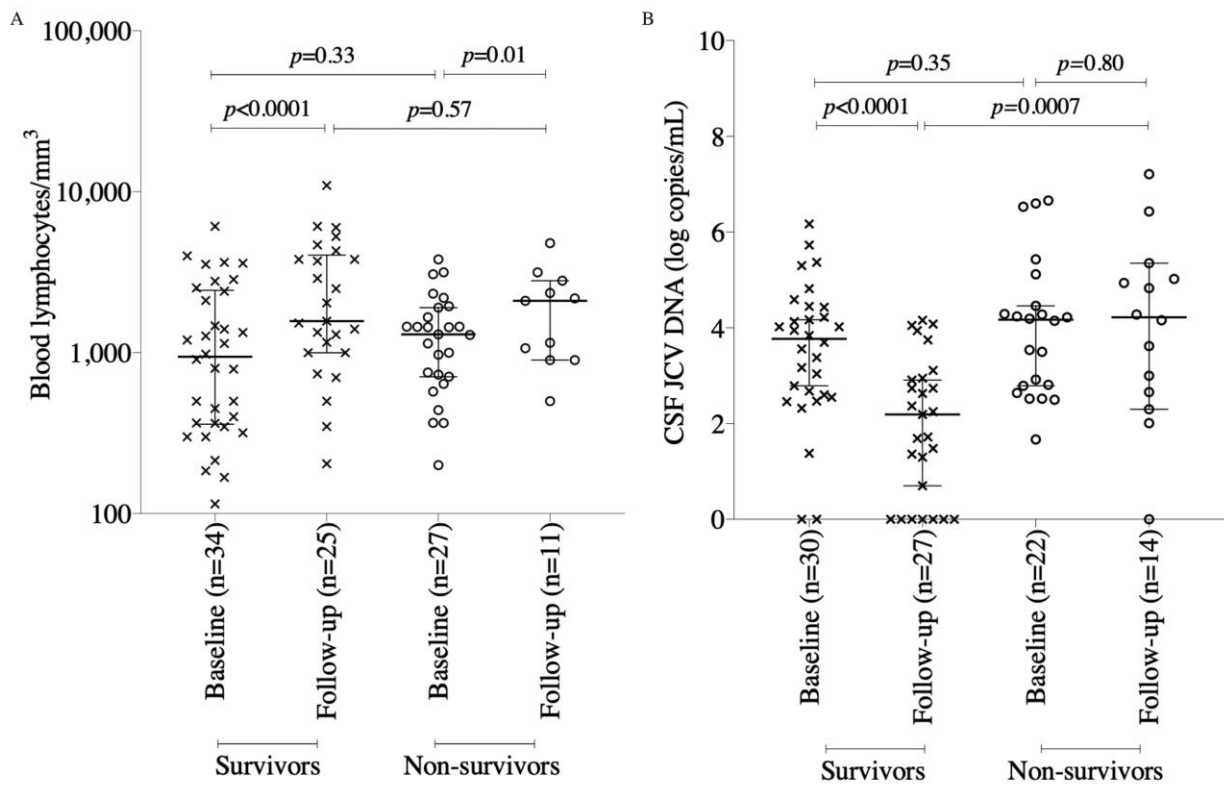
Table 5: Univariate analyses of follow-up variables collected during the first month after rhIL-7 initiation for their association with one-year survival

				Univariate analyses	
		Survivors	Non-survivors	OR (95 % CI)	<i>p</i> -value
> 50 % blood lymphocytes increase at least once (n*=46/64)	No	7	12	1	
	Yes	19	8	4.1 (1.2-14.9)	0.027
> 50 % blood CD4 ⁺ T cell increase at least once (n=48/64)	No	5	12	1	
	Yes	22	9	5.9 (1.7-23.3)	0.0076
> 50 % blood CD8 ⁺ T cell increase at least once (n=46/64)	No	10	11	1	
	Yes	16	9	2.0 (0.6-6.6)	0.27
> 1 log copies/mL CSF JCV DNA decrease at first CSF JCV DNA monitoring** (n=39/64)	No	11	12	1	
	Yes	14	2	7.6 (1.6–56.1)	0.019

*n = number of patients included in each analysis

** First CSF JCV DNA monitoring occurred with a median delay of 32 days (IQ₂₅₋₇₅ 23-52) after rhIL-7 initiation

Figure 2: Blood lymphocytes and CSF JCV DNA at baseline and at one-month follow-up after rhIL-7 initiation between survivors and non-survivors



A. Blood lymphocytes at rhIL-7 initiation and at follow-up, with a median delay of 27 days (IQ₂₅₋₇₅ 23.5-29) after rhIL-7 start

B. CSF JCV DNA at rhIL-7 initiation and at follow-up, with a median delay of 32 days (IQ₂₅₋₇₅ 23-52) after rhIL-7 start

(n = number of patients included in each analysis)

Table 6: Side effects including PML-IRIS

	All (n=64)	HIV/AIDS (n=27)	Hematological malignancies (n=16)	Primary immuno- deficiencies (n=13)	Transplant recipients (n=4)	Chronic inflammatory diseases (n=4)
Number of rhIL-7 side effects (n, %) (20 side effects in 19 patients)	19 (29.7)	6 (22.2) ¹	4 (25)	4 (30.8)	1 (25)	4 (100)
Local reactions and flu-like symptoms (n, %)	8/19 (42.1)	2	2	2		2
PML IRIS (n, %)	5/19 (25)	2	1	1		1
Worsening of B cell lymphoma associated hemophagocytosis (n, %)	1/19 (5.3)	1				
Worsening of CD8 T cell encephalitis (n, %)	1/19 (5.3)	1				
Worsening of sarcoidosis (n, %)	1/19 (5.3)					1
Hepatitis (n, %)	1/19 (5.3)			1		
Diarrhea (n, %)	1/19 (5.3)		1			
Chronic lung graft dysfunction (n, %)	1/19 (5.3)				1	
Possible tuberculosis reactivation (n, %)	1/19 (5.3)	1				
PML-IRIS occurrence (n, %)	5 (7.8)	2 (7.4)	1 (6.3)	1 (7.7)	0	1 (25)
Delay between rhIL-7 initiation and PML-IRIS onset (days, median, min-max)	22 (11-36)	19.5 (17-22)	36	25	-	11
Delta mRS between rhIL-7 initiation and PML-IRIS (median, min-max)	1 (1-2)	1 (1-1)	1	2	-	2

¹ : One patient with HIV/AIDS presented two side-effects

Conclusion

Dans ce travail permis par la constitution d'une cohorte rétrospective unique, le taux de survie à un an de l'initiation du traitement par IL-7rh des patients atteints de LEMP est de 54,7%, sans impact significatif de la pathologie sous-jacente. Le caractère rétrospectif de cette étude, l'absence de groupe contrôle, le faible effectif (notamment lorsque l'on considère l'hétérogénéité des pathologies sous-jacentes), et l'absence de données sur les réponses immunitaires antivirales spécifiques, représentent autant de limites qui ne permettent pas de conclure quant au bénéfice apporté par cette stratégie thérapeutique. La survie des PVVIH n'est pas meilleure que celle rapportée par l'étude ANRS 125 (13), ce qui peut être interprété comme l'absence de bénéfice au cours des LEMP associées au VIH, ou comme un éventuel biais de sélection ayant conduit à l'initiation d'IL-7rh chez des patients atteints de LEMP plus sévères. Toutefois, le taux de survie globalement similaire des patients atteints de LEMP associée au VIH et celui des patients atteints d'hémopathies malignes, de déficits immunitaires primitifs ou transplantés d'organe solide, est particulièrement étonnant si l'on considère le pronostic catastrophique rapporté dans la littérature concernant les LEMP survenant sur ces terrains (15-18). Sous réserve d'un biais de sélection, on ne peut exclure un éventuel bénéfice de cette stratégie dans ces populations. Aucune variable collectée avant l'initiation de l'IL-7rh n'était prédictive de la survie à 12 mois, ce qui ne permet pas d'identifier de groupe de patients particulièrement susceptible de bénéficier de l'IL-7rh. Ceci peut être expliqué par l'effectif relativement faible de cette cohorte. En revanche, l'augmentation de plus de 50% du nombre de lymphocytes totaux et de lymphocytes T CD4 circulants, ainsi que la diminution de plus d'1 log copies/mL de la charge virale JCV dans le LCR à un mois de l'initiation du traitement, par rapport aux valeurs avant traitement, semblent représenter des marqueurs prédictifs de survie. Ces biomarqueurs peuvent se révéler intéressants notamment afin de guider le niveau d'engagement thérapeutique. Concernant la tolérance de la procédure, sous réserve d'un faible recul et du caractère rétrospectif de leur recueil, les effets indésirables relevés par les cliniciens en charge des patients étaient principalement représentés par des réactions au site d'injection et un syndrome pseudo-grippal. La survenue d'un IRIS-LEMP concernait cinq patients, mais a potentiellement été sous-estimée du fait de la difficulté du diagnostic de l'IRIS.

Ce travail, qui a le mérite de corriger le biais de publication de la littérature, ne permet pas de tirer de conclusion concernant l'efficacité de l'immunothérapie par IL-7rh. Ces données présentées au symposium du NIH du 14 mai 2021 ont permis d'alimenter la discussion actuellement en cours au niveau international sur la mise en place d'un essai clinique d'immunothérapie de la LEMP, pour lequel le choix de la stratégie thérapeutique n'est pas encore arrêté.

w le 03/09/2021

Le Président du jury

Pr DELOBEL

Professeur Pierre DELOBEL
RPPS : 1000386847
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales
CHU de Toulouse - Hôpital Purpan
Place Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9
Tél. 05 61 77 75 08 - Fax 05 61 77 21 38

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

7/9/2021

E. SERRANO

Références

1. Cortese I, Reich DS, Nath A. Progressive multifocal leukoencephalopathy and the spectrum of JC virus-related disease. *Nat Rev Neurol*. 2021;**17**(1):37-51.
2. Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;**9**(4):438-46.
3. Carson KR, Evens AM, Richey EA, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;**113**(20):4834-40.
4. Anand P, Hotan GC, Vogel A, Venna N, Mateen FJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy: A 25-year retrospective cohort study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;**6**(6):e618.
5. Lima MA, Bernal-Cano F, Clifford DB, Gandhi RT, Korolnik IJ. Clinical outcome of long-term survivors of progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;**81**(11):1288-91.
6. Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al. Failure of Cytarabine in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N Engl J Med*. 1998;**338**(19):1345-51.
7. De Luca A, Ammassari A, Pezzotti P, et al. Cidofovir in addition to antiretroviral treatment is not effective for AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a multicohort analysis. *AIDS*. 2008;**22**(14):1759-67.
8. Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol*. 2013;**19**(4):351-8.
9. Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, Broussolle C, Honnorat J, Sève P. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Mirtazapine. *Clin Drug Investig*. 2016;**36**(10):783-9.
10. Du Pasquier RA, Kuroda MJ, Zheng Y, Jean-Jacques J, Letvin NL, Korolnik IJ. A prospective study demonstrates an association between JC virus-specific cytotoxic T lymphocytes and the early control of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Brain*. 2004;**127**(9):1970-8.
11. Khanna N, Wolbers M, Mueller NJ, et al. JC Virus-Specific Immune Responses in Human Immunodeficiency Virus Type 1 Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *J Virol*. 2009;**83**(9):4404-11.
12. Gheuens S, Bord E, Kesari S, et al. Role of CD4+ and CD8+ T-Cell Responses against JC Virus in the Outcome of Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) and PML with Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *J Virol*. 2011;**85**(14):7256-63.
13. Gagnault J, Costagliola D, Hendel-Chavez H, et al. Improved Survival of HIV-1-Infected Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Receiving Early 5-Drug Combination Antiretroviral Therapy. *PLoS One*. 2011;**6**(6):e20967.
14. Dunham SR, Schmidt R, Clifford DB. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Using Immune Restoration. *Neurotherapeutics*. 2020;**17**(3):955-65.
15. Adrianzen Herrera D, Ayyappan S, Jasra S, et al. Characteristics and outcomes of progressive multifocal leukoencephalopathy in hematologic malignancies and stem cell transplant - a case series. *Leuk Lymphoma*. 2019; **60**(2): 395-401.

16. Zerbe CS, Marciano BE, Katial RK, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Primary Immune Deficiencies: Stat1 Gain of Function and Review of the Literature. *Clin Infect Dis*. 2016; **62**(8): 986-94.
17. Hadjadj J, Guffroy A, Delavaud C, et al. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2019; **39**(1):55-64.
18. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol*. 2011; **70**(2): 305-22.
19. Martin-Blondel G, Delobel P, Blancher A, et al. Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV. *Brain*. 2011; **134**(Pt 4): 928-46.
20. Balduzzi A, Lucchini G, Hirsch HH, et al. Polyomavirus JC-targeted T-cell therapy for progressive multiple leukoencephalopathy in a hematopoietic cell transplantation recipient. *Bone Marrow Transplant*. 2011;**46**(7):987-92.
21. Steinhardt MJ, Wiercinska E, Pham M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient post allo-HCT successfully treated with JC virus specific donor lymphocytes. *J Transl Med*. 2020;**18**(1):177.
22. Berzero G, Basso S, Stoppini L, et al. Adoptive Transfer of JC Virus-Specific T Lymphocytes for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2021;**89**(4):769-79.
23. Muftuoglu M, Olson A, Marin D, et al. Allogeneic BK Virus-Specific T Cells for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2018;**379**(15):1443-51.
24. Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019;**380**(17):1597-605.
25. Walter O, Treiner E, Bonneville F, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Nivolumab. *N Engl J Med*. 2019;**380**(17):1674-6.
26. Hoang E, Bartlett NL, Goyal MS, Schmidt RE, Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with nivolumab. *J Neurovirol*. 2019;**25**(2):284-7.
27. Rauer S, Marks R, Urbach H, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Pembrolizumab. *N Engl J Med*. 2019;**380**(17):1676-7.
28. Küpper C, Heinrich J, Kamm K, Bücklein V, Rothenfusser S, Straube A. Pembrolizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy due to primary immunodeficiency. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;**6**(6):e628.
29. Medrano C, Vergez F, Mengelle C, Faguer S, Kamar N, Del Bello A. Effectiveness of Immune Checkpoint Inhibitors in Transplant Recipients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Emerg Infect Dis*. 2019;**25**(11):2145-7.
30. Pawlitzki M, Schneider-Hohendorf T, Rolfes L, et al. Ineffective treatment of PML with pembrolizumab: Exhausted memory T-cell subsets as a clue? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019;**6**(6):e627.
31. Dubey D, Zhang Y, Graves D, DeSena AD, Frohman E, Greenberg B. Use of interleukin-2 for management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and review of literature. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016;**9**(3):211-5.
32. Kunschner, L. and Scott, T. Sustained recovery of progressive multifocal leukoencephalopathy after treatment with IL-2. *Neurology*. 2005;**65**(9):1510.
33. Oza A, Rettig MP, Powell P, et al. Interleukin-15 superagonist (N-803) treatment of PML and JCV in a post-allogeneic hematopoietic stem cell transplant patient. *Blood Adv*. 2020;**4**(11):2387-91.
34. Patel A, Patel J, Ikwuagwu J. A case of progressive multifocal leukoencephalopathy and idiopathic CD4+ lymphocytopenia. *J Antimicrob Chemother*. 2010;**65**(12):2697-8.

35. Alstadhaug KB, Croughs T, Henriksen S, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Interleukin 7. *JAMA Neurol.* 2014;**71**(8):1030.
36. Gasnault J, de Goër de Herve M-G, Michot J-M, et al. Efficacy of Recombinant Human Interleukin 7 in a Patient With Severe Lymphopenia-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Open Forum Infect Dis.* 2014;**1**(2):ofu074.
37. Soleimani-Meigooni DN, Schwetye KE, Angeles MR, et al. JC virus granule cell neuronopathy in the setting of chronic lymphopenia treated with recombinant interleukin-7. *J Neurovirol.* 2017;**23**(1):141-6.
38. Sospedra M, Schippling S, Yousef S, et al. Treating Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Interleukin 7 and Vaccination With JC Virus Capsid Protein VP1. *Clin Infect Dis.* 2014;**59**(11):1588-92.
39. Miskin DP, Chalkias SG, Dang X, Bord E, Batson S, Korálnik IJ. Interleukin-7 treatment of PML in a patient with idiopathic lymphocytopenia. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2016;**3**(2):e213.
40. Dekeyser M, de Goër de Herve M-G, Hendel-Chavez H, et al. Refractory T-Cell Anergy and Rapidly Fatal Progressive Multifocal Leukoencephalopathy After Prolonged CTLA4 Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2017;**4**(2):ofx100.
41. Harel A, Horng S, Gustafson T, Ramineni A, Farber RS, Fabian M. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy with recombinant interleukin-7 and maraviroc in a patient with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *J Neurovirol.* 2018;**24**(5):652-655.
42. Guille M, Rousset S, Bonneville F, et al. IL-7 immunotherapy for progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient with already controlled HIV-1 infection on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2019;**33**(12):1954-6.
43. Alstadhaug KB, Rinaldo CH, Osnes L, Sereti I, Ofte HK. Progressive multifocal leukoencephalopathy treated with interleukin-7. *Clinical Infection in Practice.* 2020;**7-8**:100049.
44. Guffroy A, Solis M, Gies V, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy and sarcoidosis under interleukin 7: The price of healing. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;**7**(5):e862.
45. Ray U, Cinque P, Gerevini S, et al. JC polyomavirus mutants escape antibody-mediated neutralization. *Sci Transl Med.* 2015;**7**(306):306ra151.
46. Jelcic I, Combaluzier B, Jelcic I, Sospedra M, Grimm J and Roland M. Prevention and therapy of JC polyomavirus-mediated progressive multifocal leukoencephalopathy – a realistic possibility? *Swiss Med Wkly.* 2017 ;147(4344).
47. Wollebo HS, Bellizzi A, Kaminski R, Hu W, White MK, Khalili K. CRISPR/Cas9 System as an Agent for Eliminating Polyomavirus JC Infection. *PLoS One.* 2015;**10**(9):e0136046.
48. Mackall CL, Fry TJ, Gress RE. Harnessing the biology of IL-7 for therapeutic application. *Nat Rev Immunol.* 2011;**11**(5):330-42.
49. Sportès C, Hakim FT, Memon SA, et al. Administration of rhIL-7 in humans increases in vivo TCR repertoire diversity by preferential expansion of naive T cell subsets. *J Exp Med.* 2008;**205**(7):1701-14.
50. Pellegrini M, Calzascia T, Toe JG, et al. IL-7 Engages Multiple Mechanisms to Overcome Chronic Viral Infection and Limit Organ Pathology. *Cell.* 2011;**144**(4):601-13.
51. Lévy Y, Sereti I, Tambussi G, et al. Effects of Recombinant Human Interleukin 7 on T-Cell Recovery and Thymic Output in HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy: Results of a Phase I/IIa Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Study. *Clin Infect Dis.* 2012;**55**(2):291-300.
52. Thiébaud R, Jarne A, Routy J-P, et al. Repeated Cycles of Recombinant Human Interleukin 7 in HIV-Infected Patients With Low CD4 T-Cell Reconstitution on

- Antiretroviral Therapy: Results of 2 Phase II Multicenter Studies. *Clin Infect Dis*. 2016;**62**(9):1178-85.
53. Sheikh V, Porter BO, DerSimonian R, et al. Administration of interleukin-7 increases CD4 T cells in idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Blood*. 2016;**127**(8):977-88.
 54. Perales M-A, Goldberg JD, Yuan J, et al. Recombinant human interleukin-7 (CYT107) promotes T-cell recovery after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;**120**(24):4882-91.
 55. Stefoski D, Balabanov R, Waheed R, Ko M, Koralnik IJ, Sierra Morales F. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019; **6**(5): 923-31.
 56. Barata JT, Durum SK, Seddon B. Flip the coin: IL-7 and IL-7R in health and disease. *Nat Immunol*. 2019; **20**(12): 1584-93.
 57. Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013; **80**(15): 1430-8.
 58. Iacobaeus E, Burkill S, Bahmanyar S, et al. The national incidence of PML in Sweden, 1988-2013. *Neurology*. 2018; **90**(6): e498-e506.
 59. Marzocchetti A, Tompkins T, Clifford DB, et al. Determinants of survival in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2009; **73**(19): 1551-8.
 60. Levy Y, Lacabaratz C, Weiss L, et al. Enhanced T cell recovery in HIV-1-infected adults through IL-7 treatment. *J Clin Invest*. 2009; **119**(4): 997-1007.
 61. Sereti I, Estes JD, Thompson WL, et al. Decreases in colonic and systemic inflammation in chronic HIV infection after IL-7 administration. *PLoS Pathog*. 2014; **10**(1): e1003890.
 62. Datta S, Sarvetnick N. Lymphocyte proliferation in immune-mediated diseases. *Trends Immunol*. 2009; **30**(9): 430-8.

Immunothérapie par Interleukine-7 recombinante humaine dans la leucoencéphalopathie multifocale progressive : une cohorte rétrospective multicentrique

Le traitement des leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) repose sur la restauration des réponses immunitaires contre le virus JC. L'interleukine-7 (IL-7) est une cytokine cruciale à l'homéostasie lymphocytaire. Nous avons constitué une cohorte rétrospective multicentrique incluant 64 patients traités par IL-7 recombinante humaine (IL-7rh) pour une LEMP prouvée. Parmi eux, 27 vivaient avec le VIH (42%), 16 avaient une hémopathie maligne (25%), 13 un déficit immunitaire primitif (20%), 4 étaient transplantés d'organe (6%) et 4 avaient une maladie inflammatoire (6%). La survie à 12 mois de l'initiation de l'IL-7rh était de 54,7%, sans différence selon la pathologie sous-jacente. La survie à 12 mois n'était associée à aucune caractéristique initiale, mais à l'augmentation de > 50% du taux de lymphocytes sanguins (OR 4,1, IC95% 1,2-14,9, p=0,027) et du taux de lymphocytes T CD4⁺ (OR 5,9, IC95% 1,7-23,3, p=0,0076), ainsi qu'à la décroissance de > 1 log copies/mL de la charge virale JC dans le liquide cérébro-spinal (OR 7,6, IC95% 1,6-56,1, p=0,019) à 1 mois de l'initiation de l'IL-7rh. Des effets indésirables sont survenus chez 19 patients, consistant principalement en des réactions locales et grippales (13,3%) et en un syndrome inflammatoire de restauration immunitaire (7,8%). Des études contrôlées évaluant l'intérêt de l'IL-7rh au cours de la LEMP sont nécessaires.

Outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy treated by recombinant human Interleukin- 7, a retrospective multicenter cohort study

Restoring anti-JC virus (JCV) immunity is the primary treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Interleukin-7 is a cytokine increasing numbers and function of T cells. We surveyed a multicenter cohort of 64 patients who received recombinant human IL-7 for compassionate treatment of proven PML. Underlying conditions were HIV/AIDS (n=27, 42%), hematological malignancies (n=16, 25%), primary immunodeficiencies (n=13, 20%), solid organ transplantation (n=4, 6%) and chronic inflammatory diseases (n=4, 6%). One-year survival was 54.7% and was similar between underlying conditions. Survival was not associated with baseline variables, but with a >50% increase in blood lymphocytes (OR 4.1, 95%CI 1.2-14.9, p=0.027) and CD4⁺ T cells (OR 5.9, 95%CI 1.7-23.3, p=0.0076) and a > 1 log copies/mL decrease in CSF JCV DNA (OR 7.6, 95%CI 1.6-56.1, p=0.019) one-month following rhIL-7 initiation. Side effects occurred in 19 patients, and were mainly local and flu-like symptoms (13.3%) and PML-IRIS (7.8%). Clinical trials evaluating rhIL-7 as a treatment of PML are needed.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Leucoencéphalopathie multifocale progressive, virus JC, Immunothérapie, Interleukine-7

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Guillaume MARTIN-BLONDEL