

Echec immunologique  
des anti-rétroviraux:  
que proposer après l'interleukine 2 ?

*Pierre-Marie Roger*

*Service d'Infectiologie, Nice*

*Journées Nationales d'Infectiologie 2005*

# Le pronostic dépend du statut immunitaire

- ✿ S. Grabar et al, Ann Intern Med 2000
  - ✓ Cohorte de 2236 patients dans 68 hôpitaux français
  - ✓ Patients en échec immunologique: 17.3% à 6 mois, et en échec viro-immunologique: 16.2%
    - ❖ Risque relatif de progression clinique : 3.38 et 1.98
    - ❖ Pas de différence entre réponse complète et réponse immuno seule (19%)
- ✿ C. Lewden et al, Int J Epidemiol 2005
  - ✓ Enquête prospective nationale française
  - ✓ Année 2000, 964 décès dans 185 services
    - ❖ Événement classant SIDA liée à la lymphopénie T CD4<sup>+</sup> : 47%
    - ❖ Hépatites virales chroniques B et/ou C : 11%
    - ❖ Cancers non liés au SIDA : 11%

# Quels mécanismes / Quelles thérapeutiques ?

- Excès d'activation immune
  - Prédicative d'une évolution clinique, de la constitution de la lymphopénie T CD4<sup>+</sup>, d'une rechute viro-immunologique
  - Cyclosporine / Stéroïdes / Thalidomide
- Excès de perte lymphocytaire
  - Excès d'apoptose associée à l'altération quantitative des lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, non liée à la réplication virale
  - Carnitine / Anti-TNF
- Défaut de production lymphocytaire
  - Reconstitution immune associée à la production thymique
  - Interleukine 7: travaux contradictoires

# Cyclosporine : amélioration de la réponse immune sans impact sur la CV

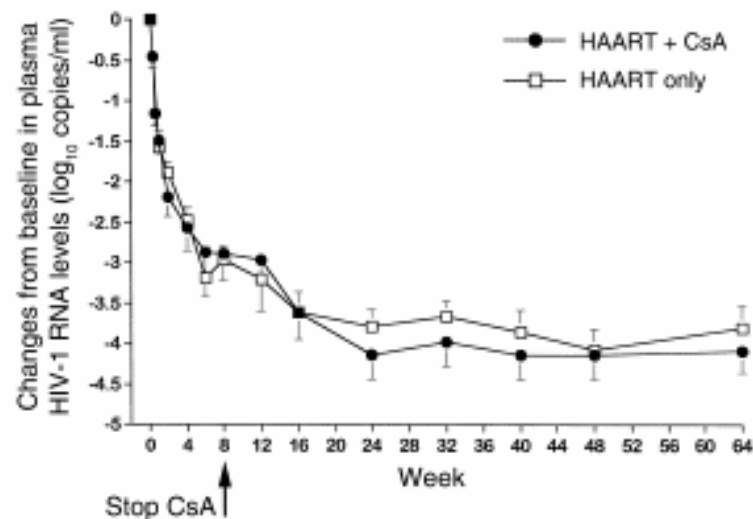
- ✚ *G.P. Rizzardì et al, J Clin Invest 2002*
  - ⊗ Impact viro-immunologique primo-infection HAART *versus* cyclosporine + HAART durant 8S
  - ⊗ Évaluation réactivité immune jusqu'à S48
    - ⊗ Activité CD8 anti-VIH spécifique par tétramère HLA

**Table 1**

Clinical and laboratory characteristics prior to the initiation of therapy in the two treatment cohorts

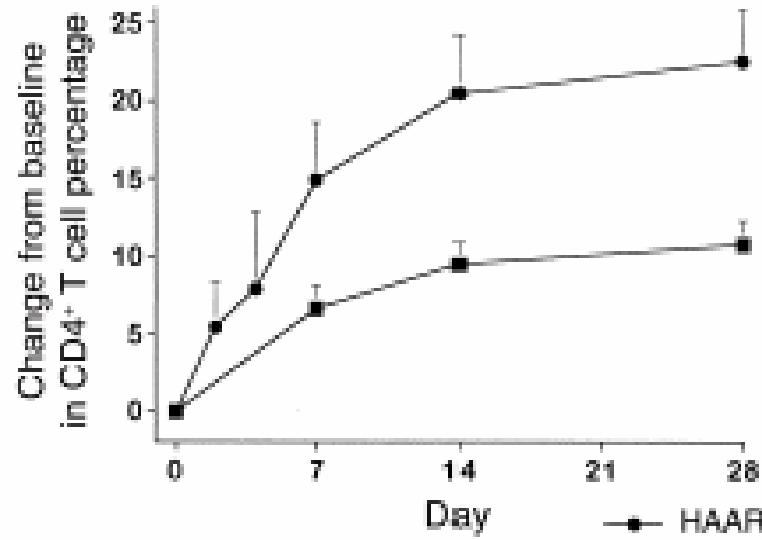
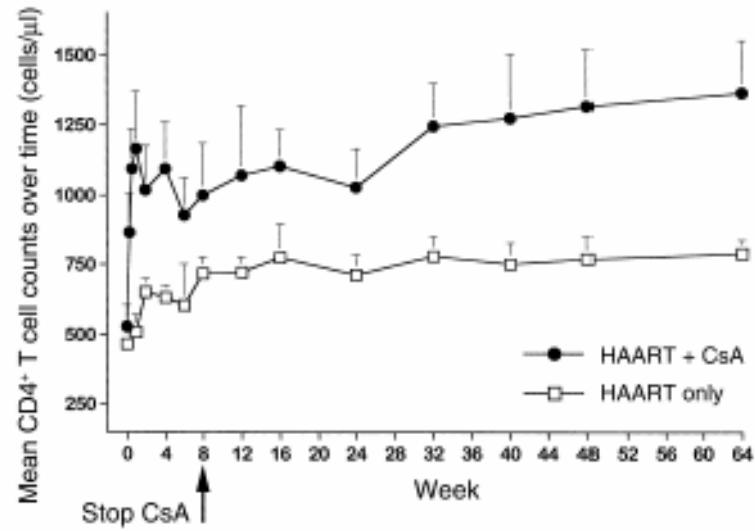
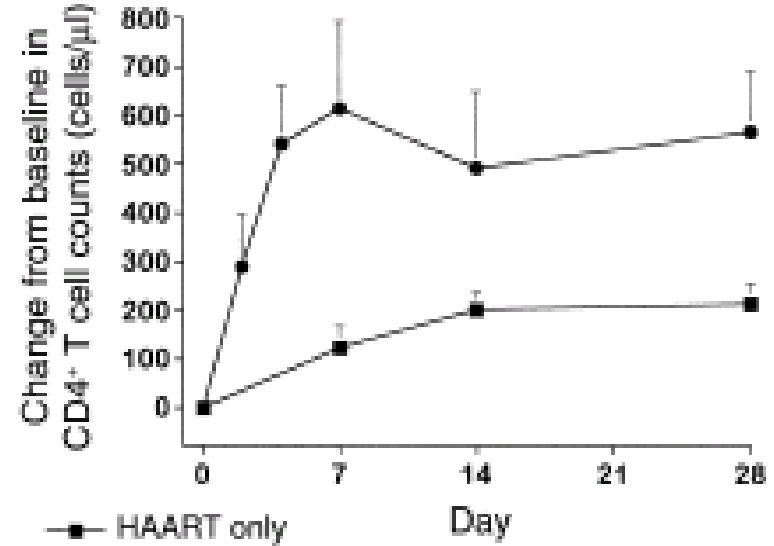
	CsA + HAART cohort ( <i>n</i> = 9)		HAART only cohort ( <i>n</i> = 29)		<i>P</i> value
	Mean ± SEM	Range	Mean ± SEM	Range	
Age (years)	34.6 ± 3.8	20–53	36.1 ± 1.9	20–61	0.71
ΔBaseline-infection <sup>A</sup> (weeks)	7.3 ± 0.7	4–10	7.2 ± 0.6	3–16	0.92
ΔBaseline-onset PHI symptoms (days) <sup>B</sup>	26 ± 5	7–64	32 ± 5	7–107	0.49
CD4 <sup>+</sup> T cell count (cells/μl)	527 ± 77	231–856	464 ± 47	55–1122	0.50
Percentage of CD4 <sup>+</sup> T cells	19.8 ± 4.6	6.5–51.7	21.3 ± 1.8	3.2–35	0.78
CD4/CD8 ratio	0.46 ± 0.22	0.08–2.2	0.44 ± 0.05	0.05–1.13	0.92
Plasma HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> copies/ml)	5.84 ± 0.3	4.65–7.42	5.81 ± 0.16	4.18–7.76	0.93

<sup>A</sup>Δ Baseline-infection denotes the distance in weeks between the date of initiation of antiretroviral therapy and the estimated date of infection. <sup>B</sup>Δ Baseline-onset primary HIV-1 infection (PHI) symptoms denotes the interval in days between the date of initiation of antiretroviral therapy and the date of onset of PHI-associated signs and symptoms.

**Figure 1**

Mean changes from baseline in plasma HIV-1 RNA levels in patients receiving either HAART only (*n* = 29) or CsA + HAART (*n* = 9). CsA was discontinued in all patients at week 8. Data are presented as mean ± SEM. No significant differences between the two treatment cohorts were observed over time. Plasma HIV-1 RNA levels are expressed as log<sub>10</sub> copies/ml.

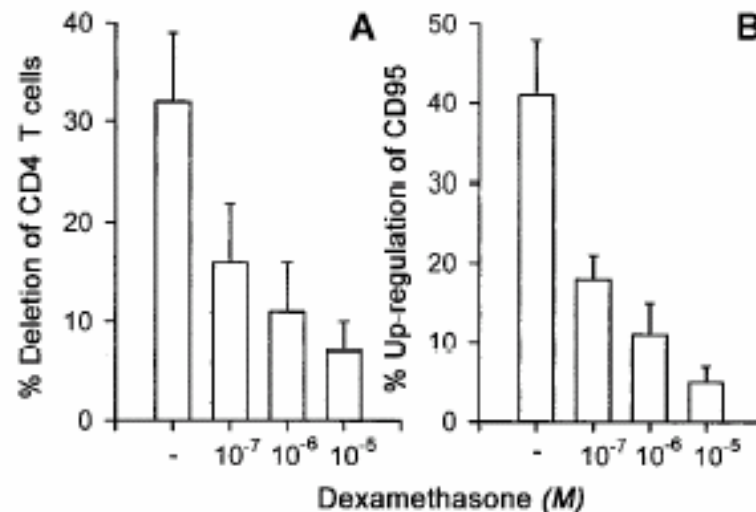
*G.P. Rizzardì et al, J Clin Invest 2002*

**a****b**

*G.P. Rizzardì et al, J Clin Invest 2002*

# Effets des corticostéroïdes ?

- Nombreux travaux expérimentaux indiquant un impact favorable
- *T.W. Orlikowski et al, J Infect Dis 2001*: réduction de la déplétion lymphocytaire induite par les macrophages infectés par le VIH

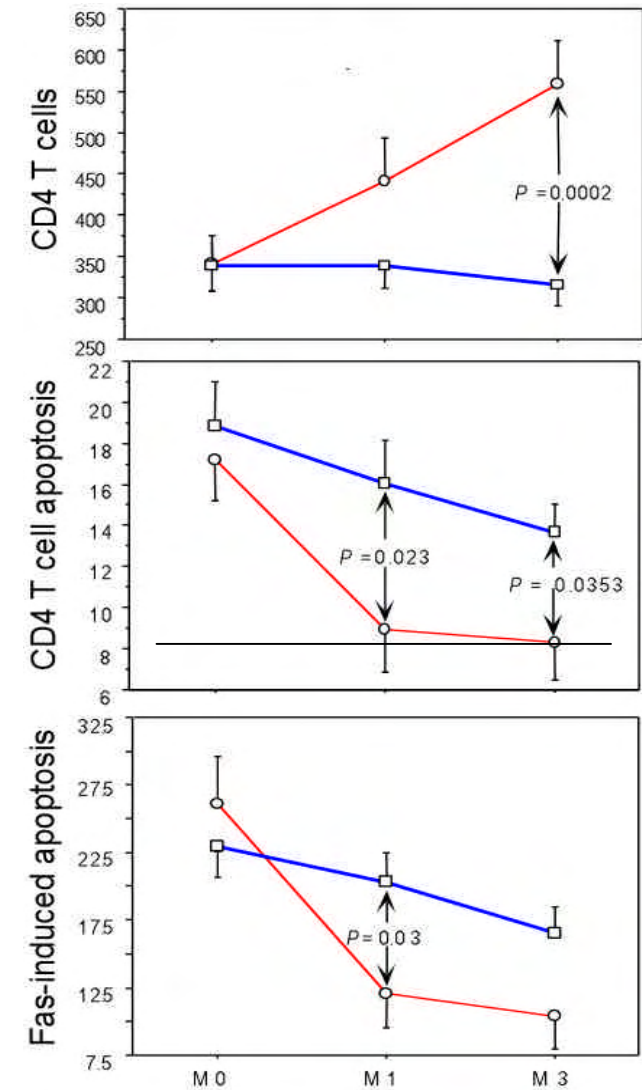
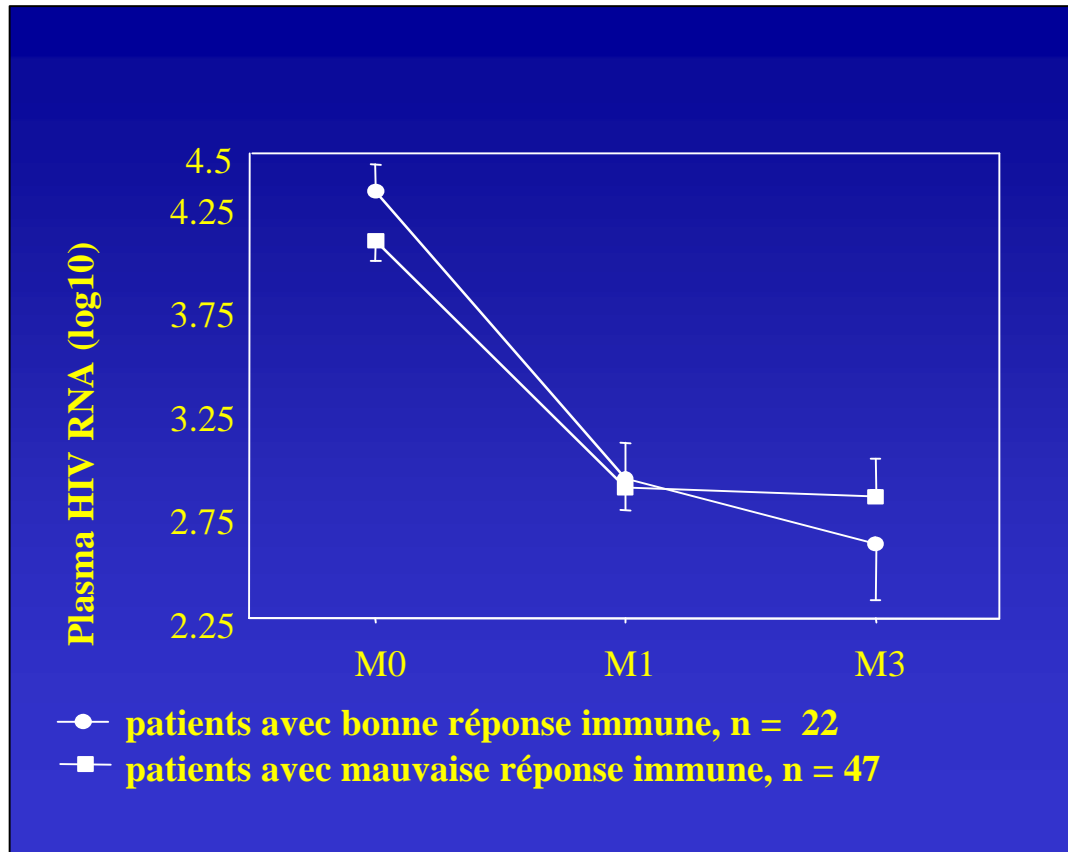


- Quelques travaux, à l'aire des polythérapies efficaces :
  - non délétère mais sans impact favorable sur la lymphopénie T CD4<sup>+</sup>

# Thalidomide

- Effets immumodulateurs:
  - Anti-TNF- $\alpha$ , anti-IFN- $\gamma$ , anti-facteurs d'angiogénèse
  - Effets biologiques dépendants des cellules étudiées et de leur activation
  - Chez les patients infectés par le VIH: augmentation nombre et activité TCD8
- Proposé en traitement :
  - sarcome de Kaposi, aphtes buccaux et lésions apparentées intestinales, syndrome de cachexie associé au SIDA
- Pas d'essai visant à aider à la restauration immune
  - JM jacobson et al, J Infect Dis 1999
    - Ulcères bucco-oesophagiens
    - essai contre placebo (200mg/j): 11 versus 13
    - Amélioration clinique : 71% versus 23%
  - *Pas d'impact sur la lymphopénie TCD4*

# Apoptose TCD4 : indépendante de la CV



PM Roger et al, J Infect Dis 2002

**Inhibition de l'apoptose lymphocytaire**  
**Impact L-carnitine /anti-TNF-alpha**

- *S. Moretti et al, Blood 1998*
  - 11 patients, refus des ART, moy TCD4: 305
  - Traitement par L-carnitine IV, 6 g/j en 1 IV de 2 h
  - Durée du traitement : 4 mois
  - Mesure apoptose T
  
- 8/11 patients ont une augmentation du nombre de cellules T à M4
  - Augmentation T CD4 :  $100 \pm 114$  [-60 - +337]
  - Augmentation T CD8 :  $164 \pm 569$  [-372 - +1585]

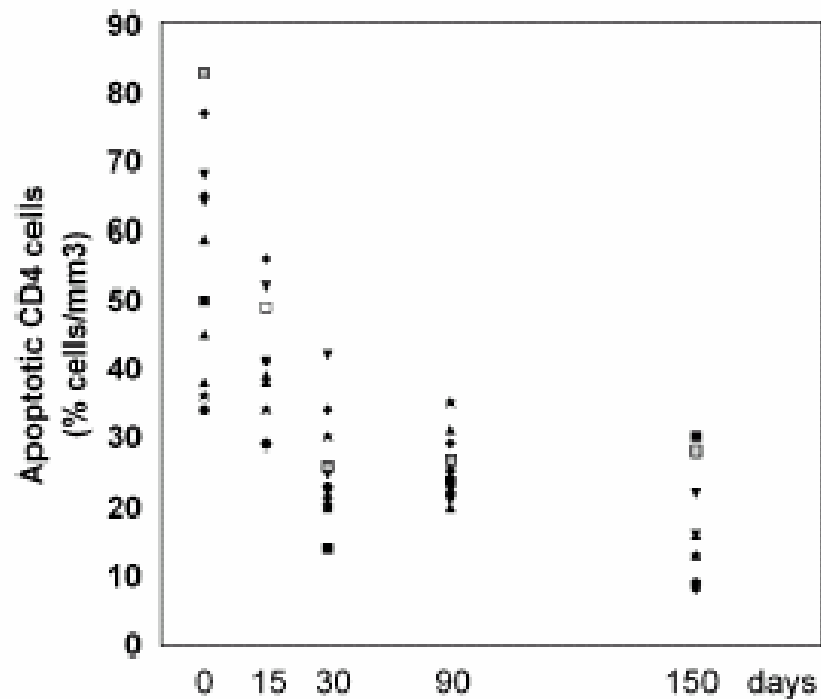


Fig 1. Percentage of CD4 cells undergoing apoptosis before and after 15, 30, 90, and 150 days of L-carnitine treatment (each patient is indicated by a code). The apoptotic CD4 cells were analyzed by flow cytometry after 7-AAD as described in Materials and Methods. (■) 2000; (◆) 5419; (▲) 5716; (▲) 5762; (▼) 6438; (◆) 6457; (★) 6464; (■) 6466; (●) 6655; (▲) 6684; (▼) 7173.

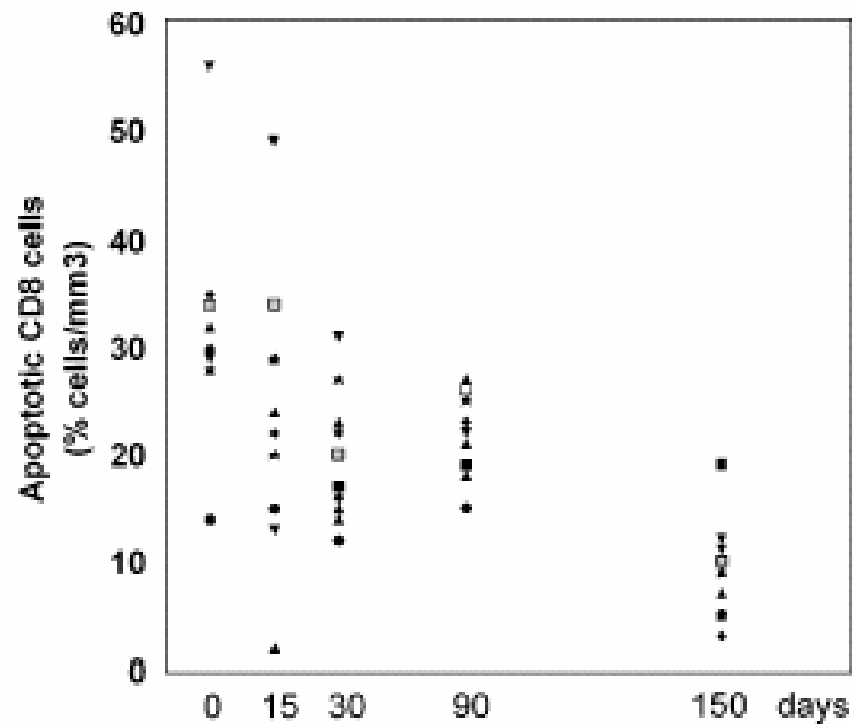
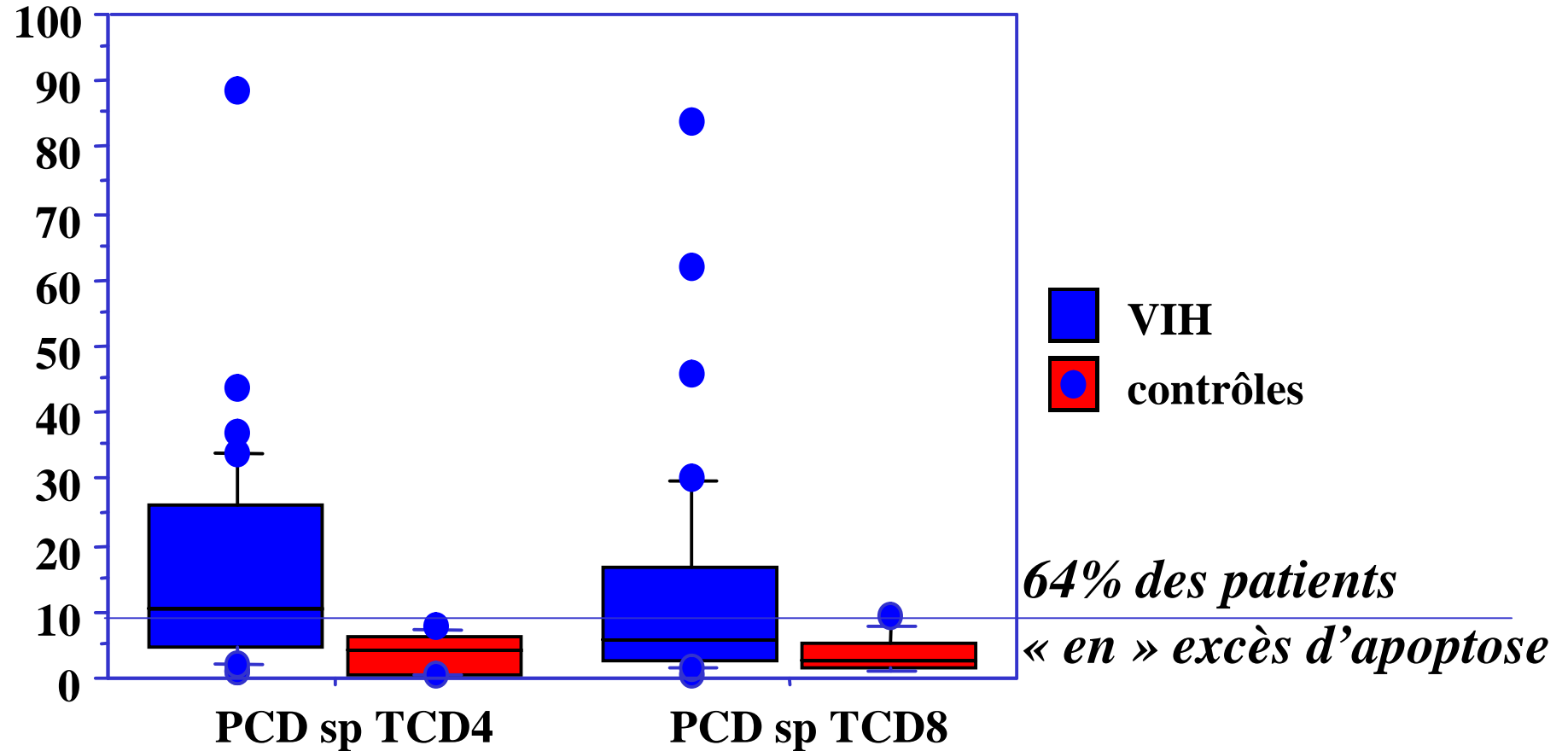


Fig 2. Percentage of CD8 cells undergoing apoptosis before and after L-carnitine treatment (each patient is indicated by a code). The apoptotic CD8 cells were analyzed by flow cytometry after 7-AAD as described in Materials and Methods. The symbols are the same as those in Fig 1.

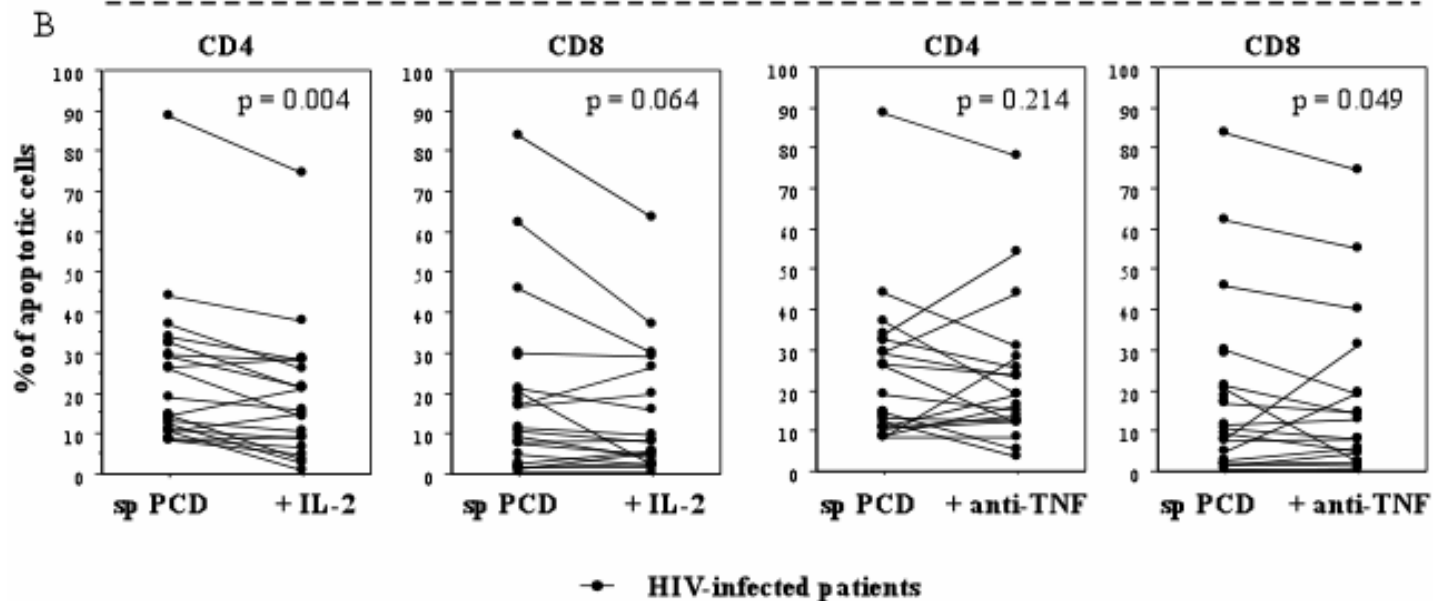
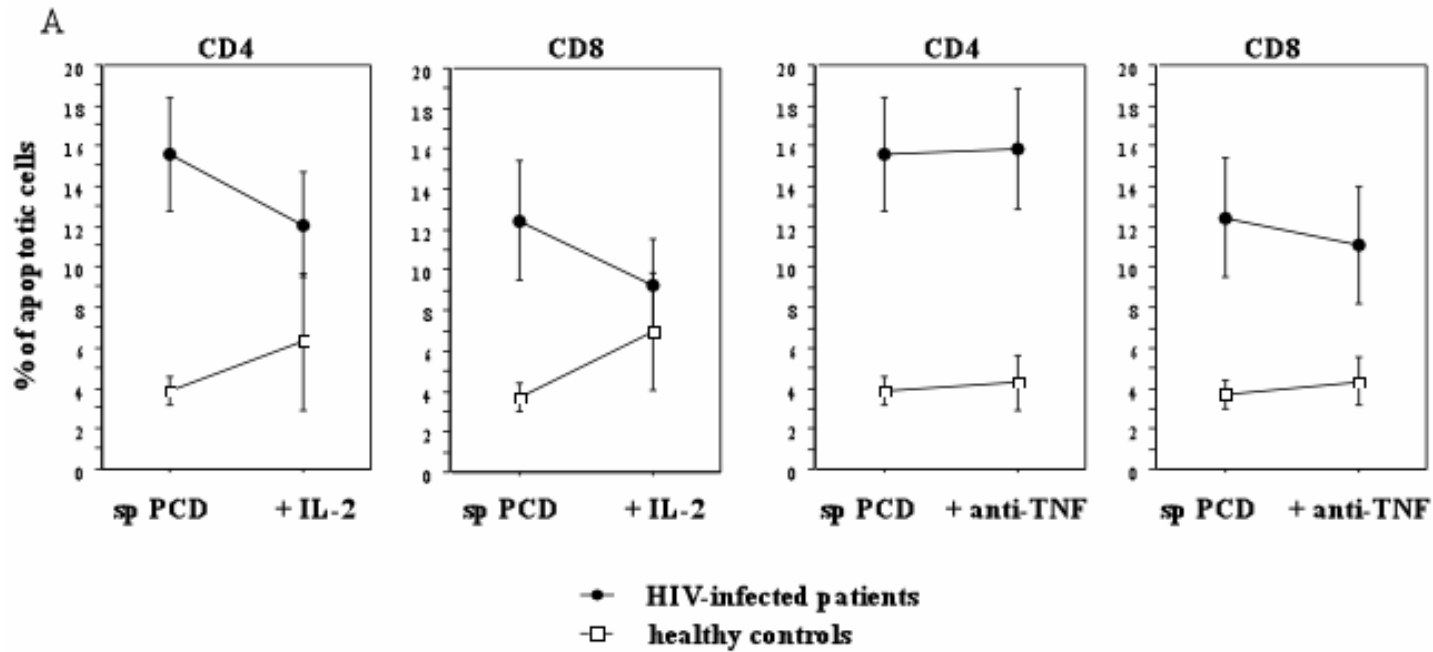
# Apoptose chez 37 patients en dissociation viro-immunologique

- ❑ **Médiane âge : 44 ans [17-66]**
- ❑ **Infection par le VIH depuis 11 ans [2-20]**
- ❑ **Stade C3 : 24/37 (65%)**
  
- ❑ **T CD4<sup>+</sup> à l'initiation du traitement:  
160/mL [12-435] *i.e.* 12% [3-38].**
  
- ❑ **Temps de CV indétectable: 21 months [5-72]**
- ❑ **14/37 (38%) avec  $\nabla$  de L-carnitine libre**
  
- ❑ **Au moment de l'inclusion :**  
**T CD4<sup>+</sup> = 165/mL [36-327] *i.e.* 16% [3-47].**

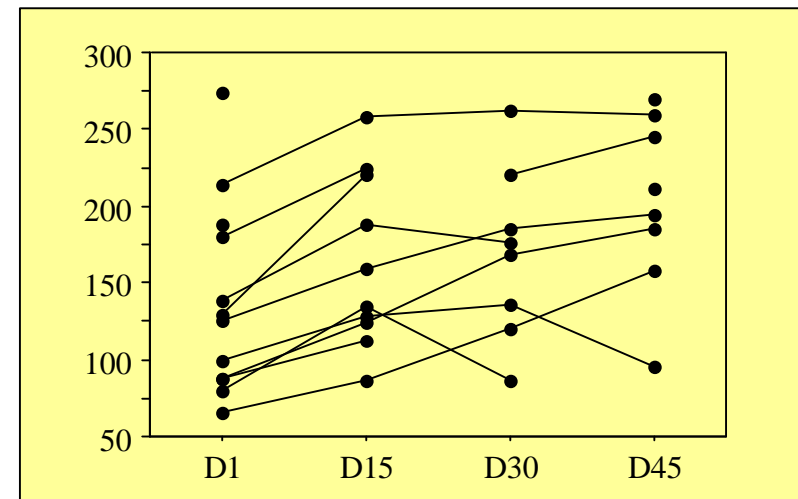
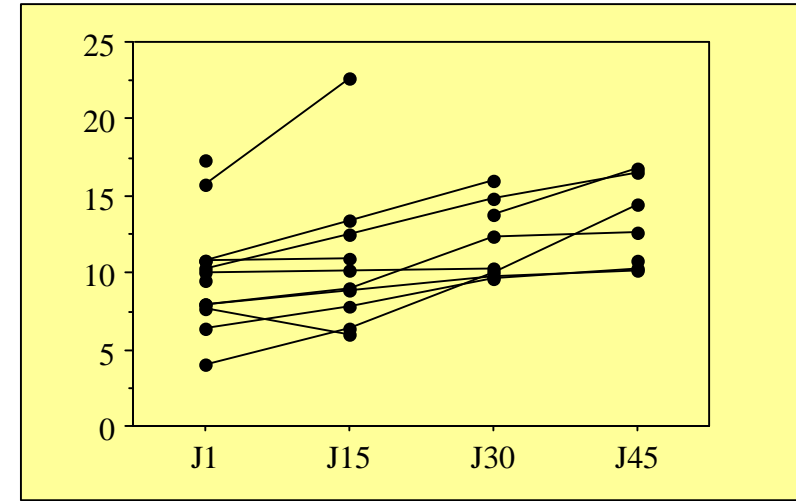
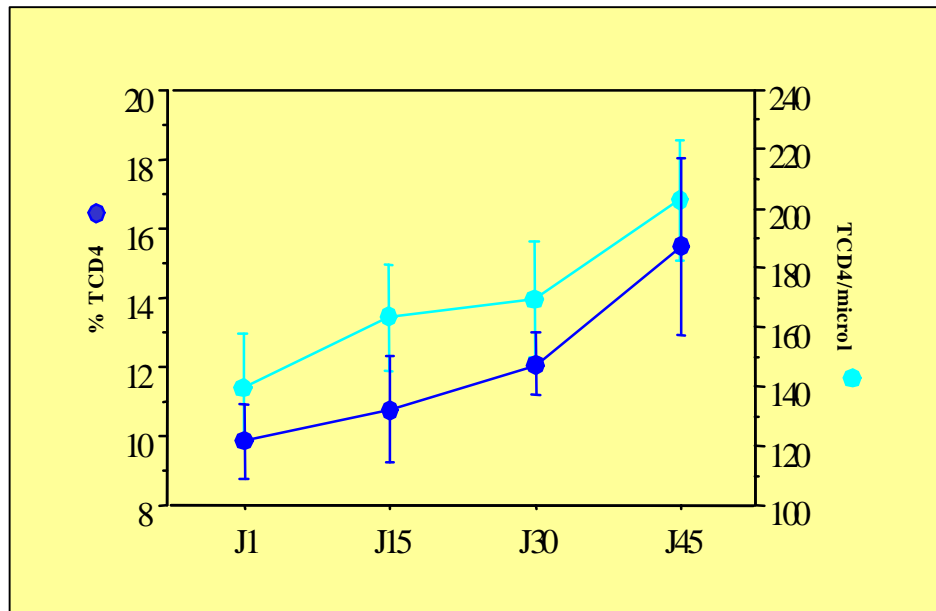
# Mesure d'apoptose par Hoechst



# Apoptose T modulable



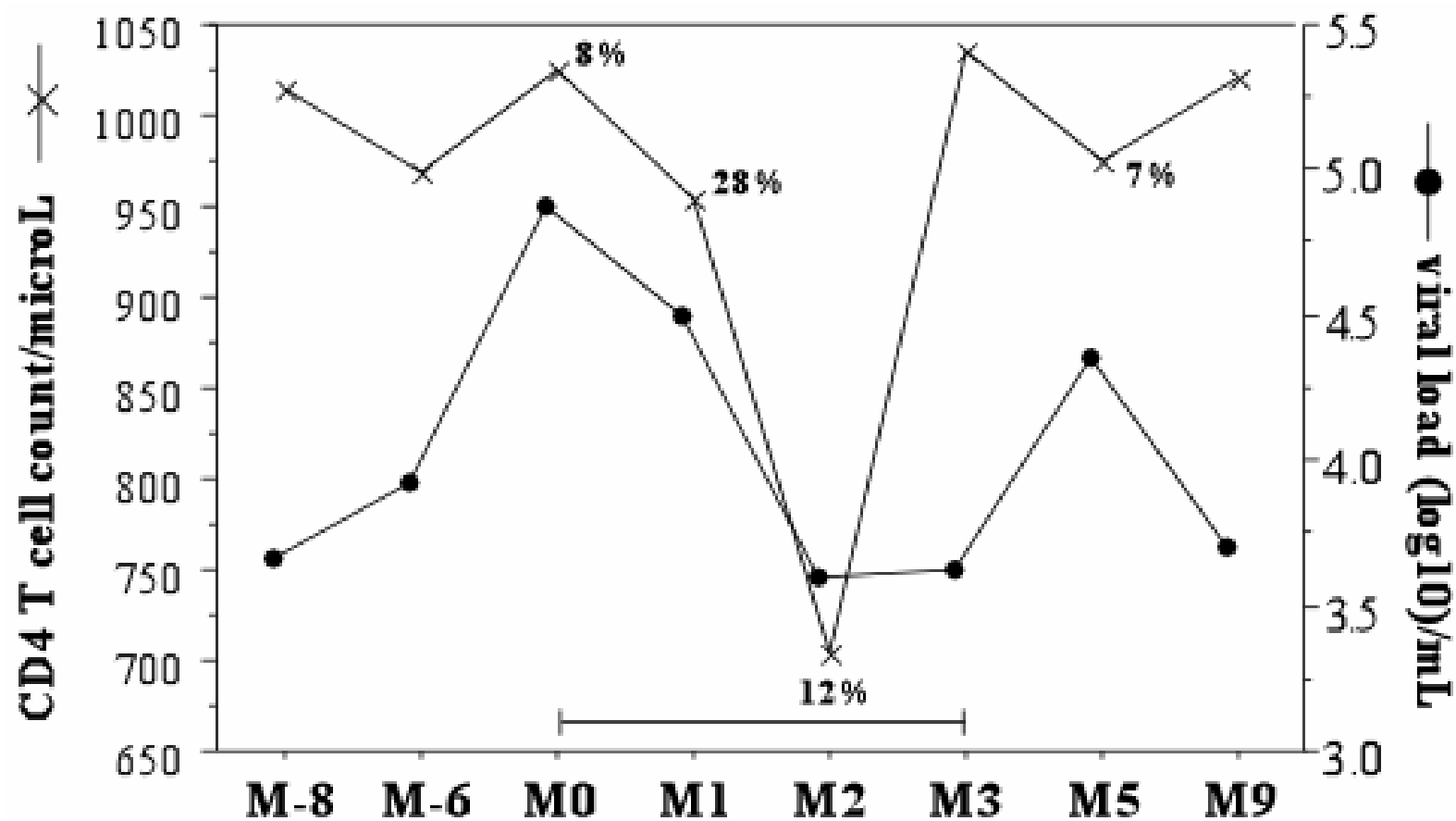
# Supplémentation en L-carnitine



# Utilisation des anti-TNF

- *RS Wallis et al, AIDS 2004*
  - Traitement complémentaire tuberculose par étanercept
  - n = 16 *versus* 42 cas de tuberculoses avec même taux de CD4
  - 25 mg, 8 administrations
  - Culture d'expectoration plus rapidement stérile avec étanercept
  - Tendance à une augmentation des TCD4 sous traitement
  - Pas d'impact significatif sur la charge virale

# A propos d'un cas de maladie de Crohn chez une patiente infectée par le VIH



# Discussion

- ④ Etudier sous-groupes bien définis
  - ✓ Hétérogénéité possible
- ④ Plusieurs options à évaluer en l'absence d'échec immunologique:
  - ✓ Cyclosporine: si TCD4 > 350
  - ✓ L-carnitine: si TCD4 < 200
  - ✓ Anti-TNF: si suivi rapproché
- ④ Evaluation immunologique personnalisée ?