

# IMMUNOTHERAPIE AU COURS DE L'INFECTION PAR LE VIH

**Christophe Piketty**  
**Service d'Immunologie Clinique**  
**HEGP**

# Immunologic Abnormalities in HIV infection

---

- Decrease in numbers and function of CD4 T lymphocytes
  - Decreased numbers of naive CD4 T cells, relative increase in memory CD4 T cells
  - Decreased IL-2 production by CD4 T cells
  - Decreased reactivity to recall and HIV antigens
- Loss of T-cell repertoire diversity
- HIV-driven hyperactivation of CD4 and CD8 T lymphocytes of monocyte/macrophages and B cells

# Antiretrovirals

---

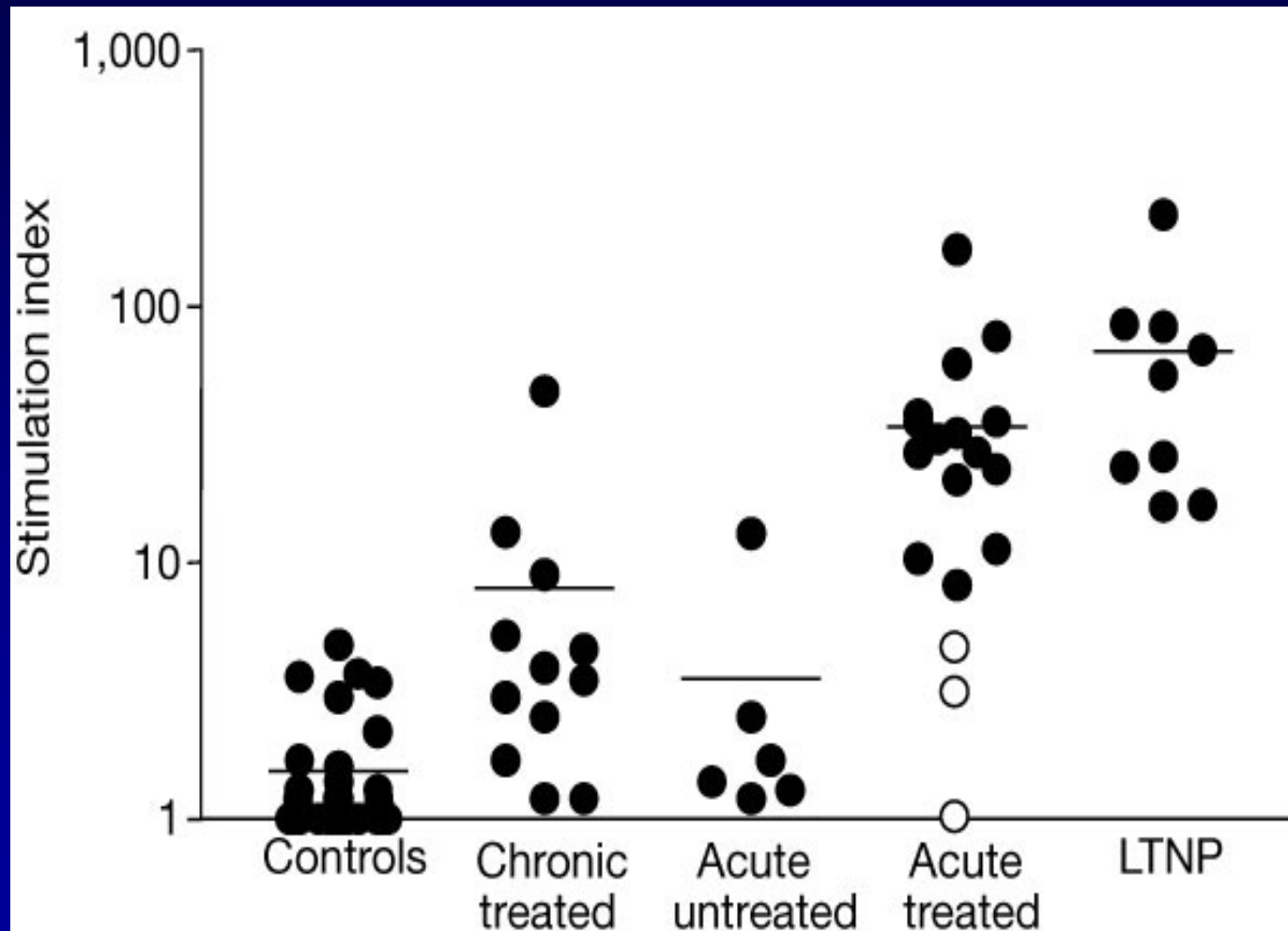
## Successes

- Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) significantly reduces viral replication
- Produces significant improvement in immune system function
- Favorably alters the course of HIV disease

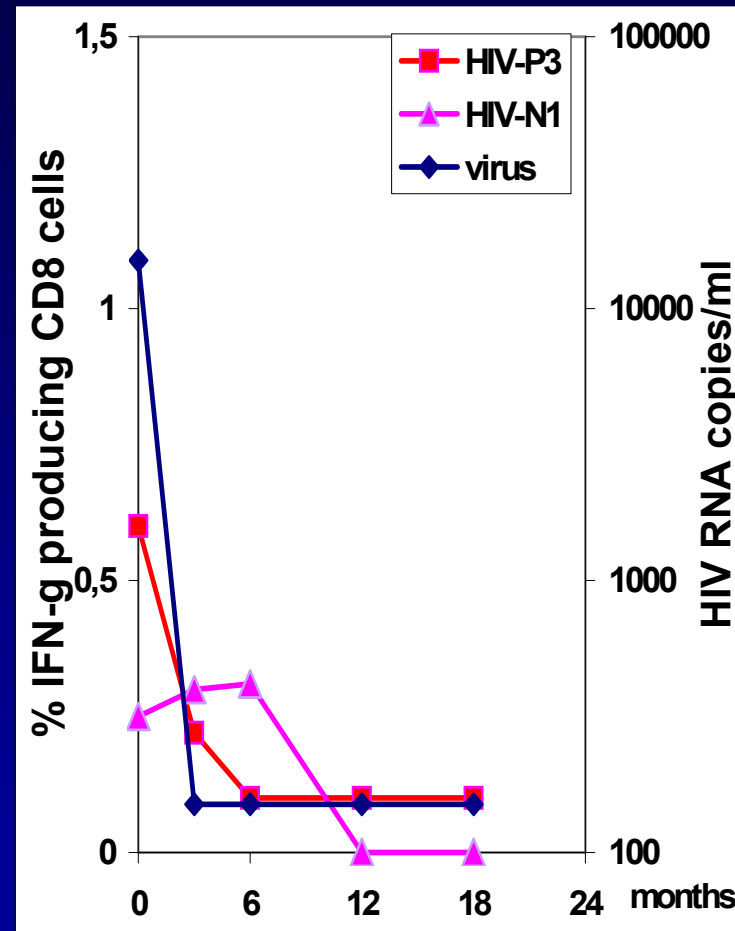
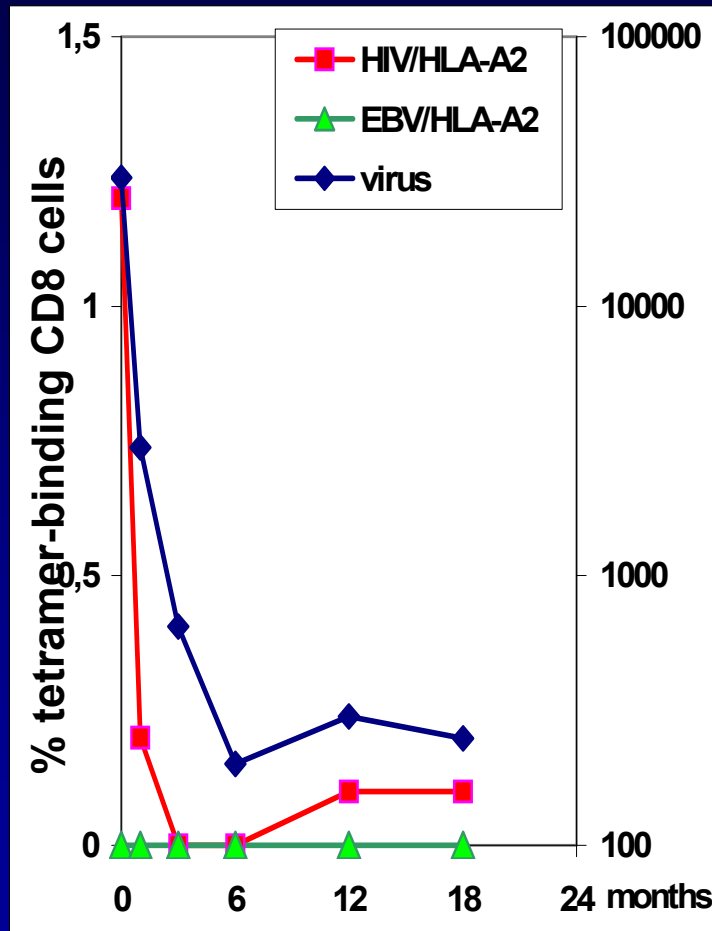
## Limitations

- Life-long adherence is difficult
- Drug resistance is inevitable due to rapid rate of HIV mutation
- Acute side effects and long-term complications
- Immune reconstitution may never be complete

# HIV-1 GAG SPECIFIC HELPER T CELL RESPONSES IN HIV-1 INFECTION



# DIMINUTION DE LA FREQUENCE DES LT CD8 SPÉCIFIQUES DU VIH AVEC LA SUPPRESSION VIRALE



# IMMUNOTHERAPIE

---

- IMMUNOTHERAPIE NON SPECIFIQUE:
  - IL-2, Interféron- $\alpha$ , IL7
- IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE:
  - Vaccination thérapeutique

# OBJECTIFS DE L'IMMUNOTHERAPIE DANS L'INFECTION VIH

---

- Restauration **quantitative** de LT CD4 circulants
- Restauration **fonctionnelle** des LT CD4 et des LT CD8
- Augmentation ou restauration des **réponses immunes spécifiques** CD4 et CD8 **contre le VIH**
- Augmentation des réponses non-spécifiques type NK ?

**Participation du système immunitaire au contrôle de la répllication du VIH ?**

# Immunologic strategies used or being considered to directly restore the CD4+ T-cell pool

---

- IL-2
- GM-CSF and G-CSF
- IL-16
- IL-7

Immunothérapie non spécifique  
par l'Interleukine-2 au cours de  
l'infection par le VIH

# IL-2: Role in the Immune System

---

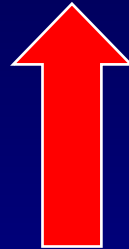
Activates and expands  
CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-cells

Activates and  
expands NK cells

← **IL-2** →

Activates and  
expands B-cells

↓  
Activate monocytes

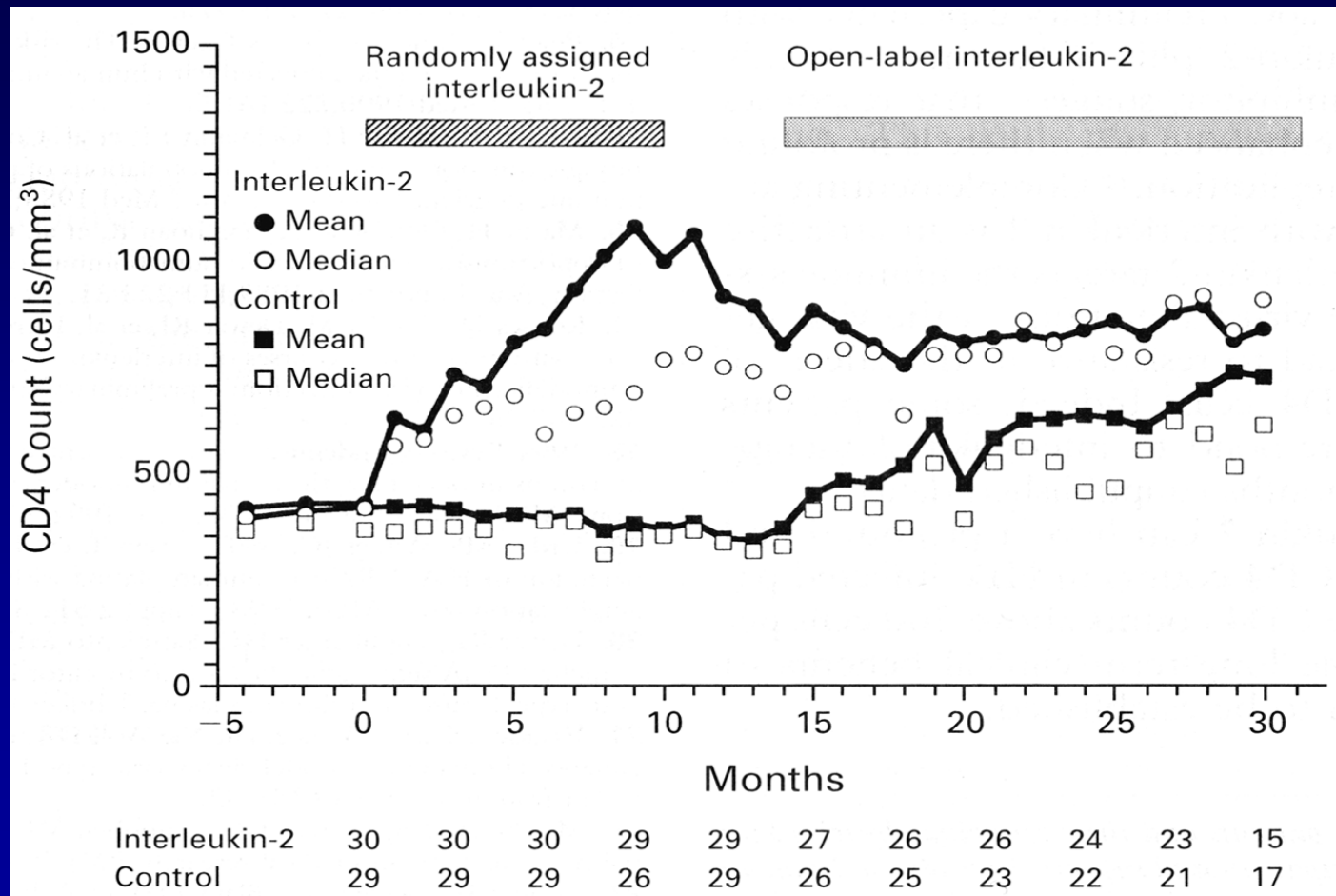


# RATIONNEL DE L'UTILISATION DE L'IL-2 DANS L'INFECTION VIH

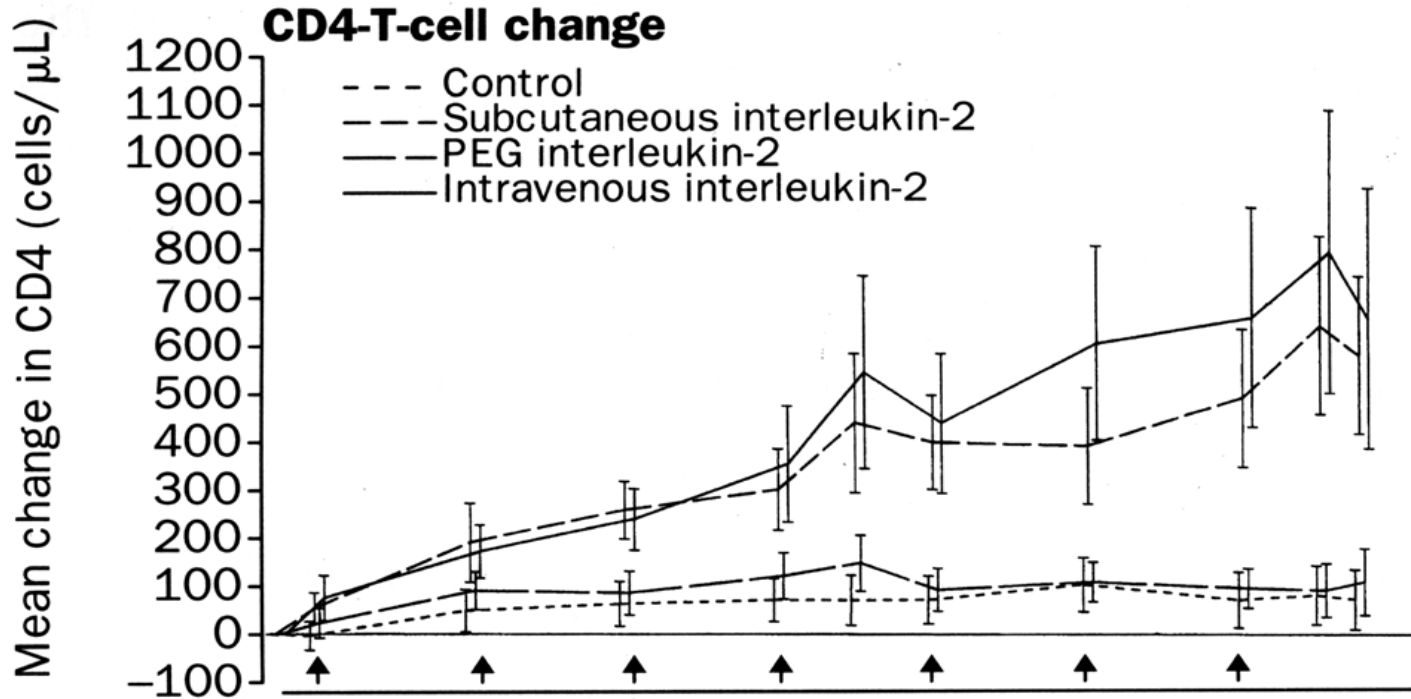
---

- **Anomalies immunologiques au cours de l'infection VIH**
  - ↘ des réponses prolifératives aux antigènes de rappel et aux antigènes du VIH et ↘ de la production des cytokines LT CD4 type Th1: IL-2 et IFN- $\gamma$
- **Effets biologiques de l'IL-2**
  - Activation et prolifération des LT CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>
  - ↗ activité cytotoxique des cellules T, activation des cellules NK
  - ↗ production d'interféron- $\gamma$

# ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE INTERMITTENTE D'IL-2

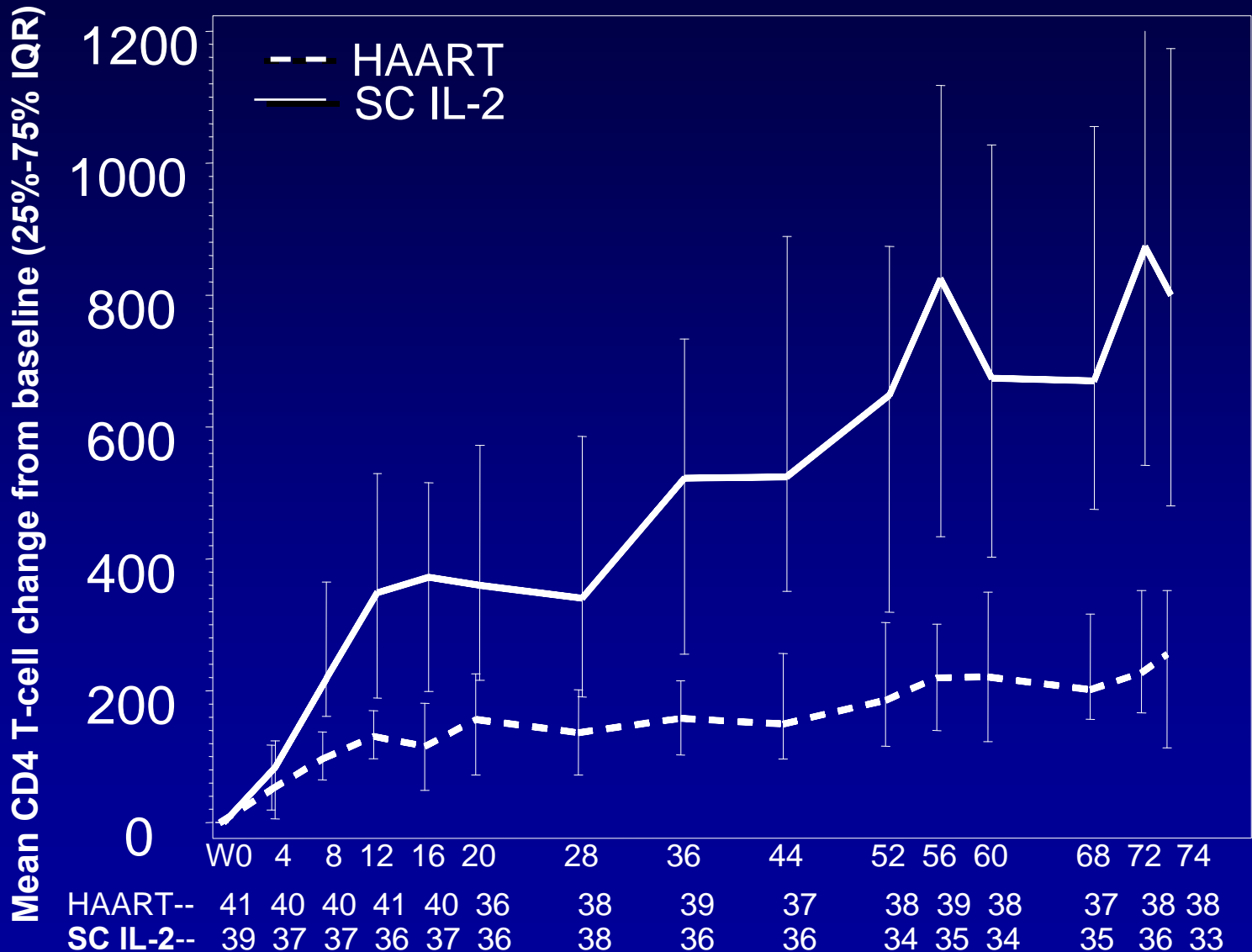


# ANRS 048



Controls	26	26	26	26	26	24	24	24	22	22	21
Subcutaneous	24	21	24	23	24	22	22	23	23	22	21
PEG	22	21	20	22	21	19	22	22	21	19	19
Intravenous	22	21	22	22	21	20	22	21	21	21	21

# ANRS 079

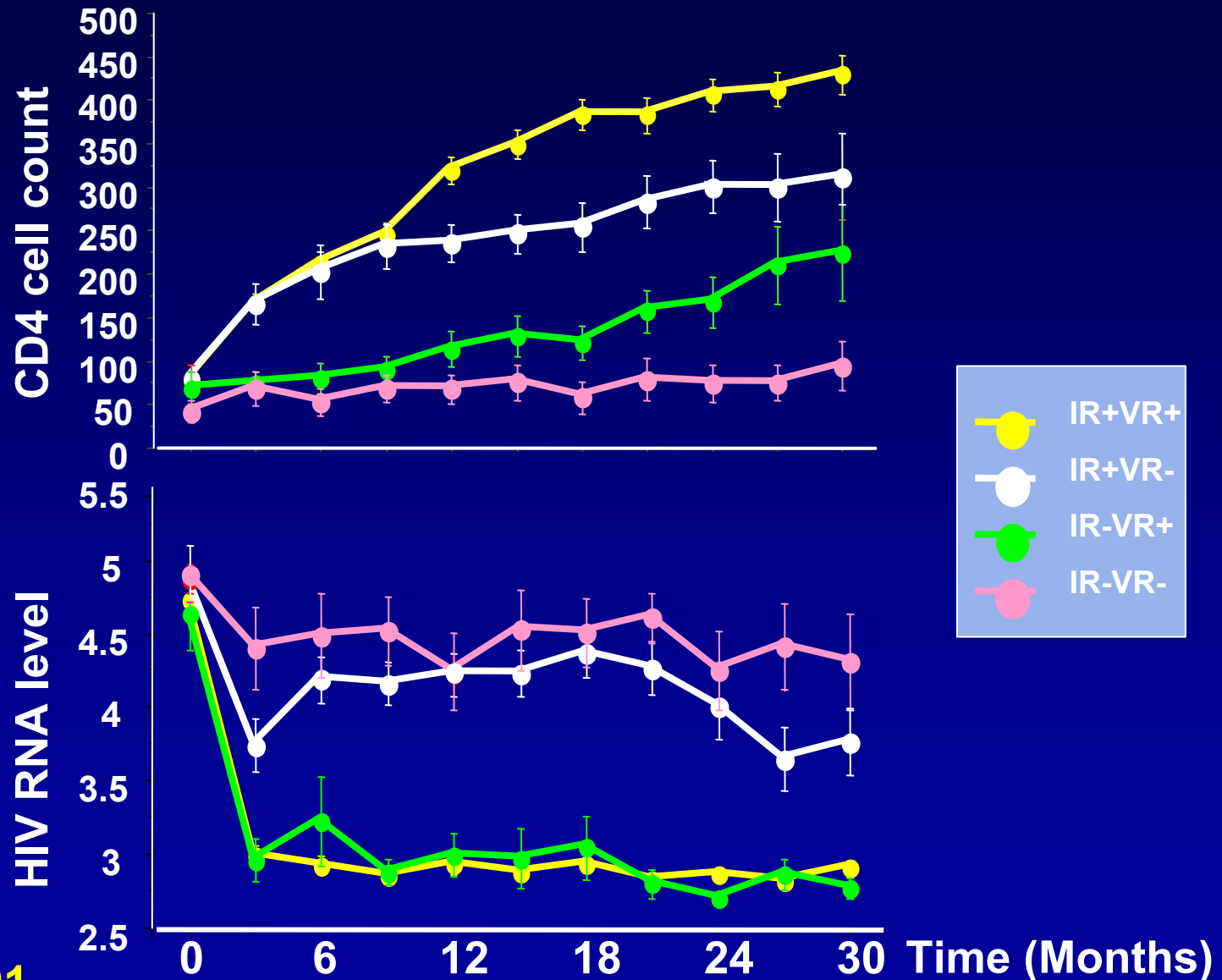


# ESSAIS RANDOMISÉS: IL-2 S/C CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH AYANT DES LT CD4 CIRCULANTS $> 200/\text{mm}^3$

---

- **Essais de phase I/II:** doses croissantes: 3-18 MUI, dose maximale tolérée: 15 MUI/j (Davey, 97)
- **A des doses de 9 à 15 MUI/j,** ↗ du nombre de CD4 circulants chez la majorité des patients (**moy: + 480** cellules/ $\text{mm}^3$  dans les groupes IL-2 versus moy: 95, dans les groupes contrôles) (Levy 99, Davey 2000, Abrams 2000, Levy 2000, méta-analyse des études Vanguard)
- **Pas d'infection opportuniste à CD4 « inattendus »**

# Change in CD4 cell counts and viral load according to responses at 12 months

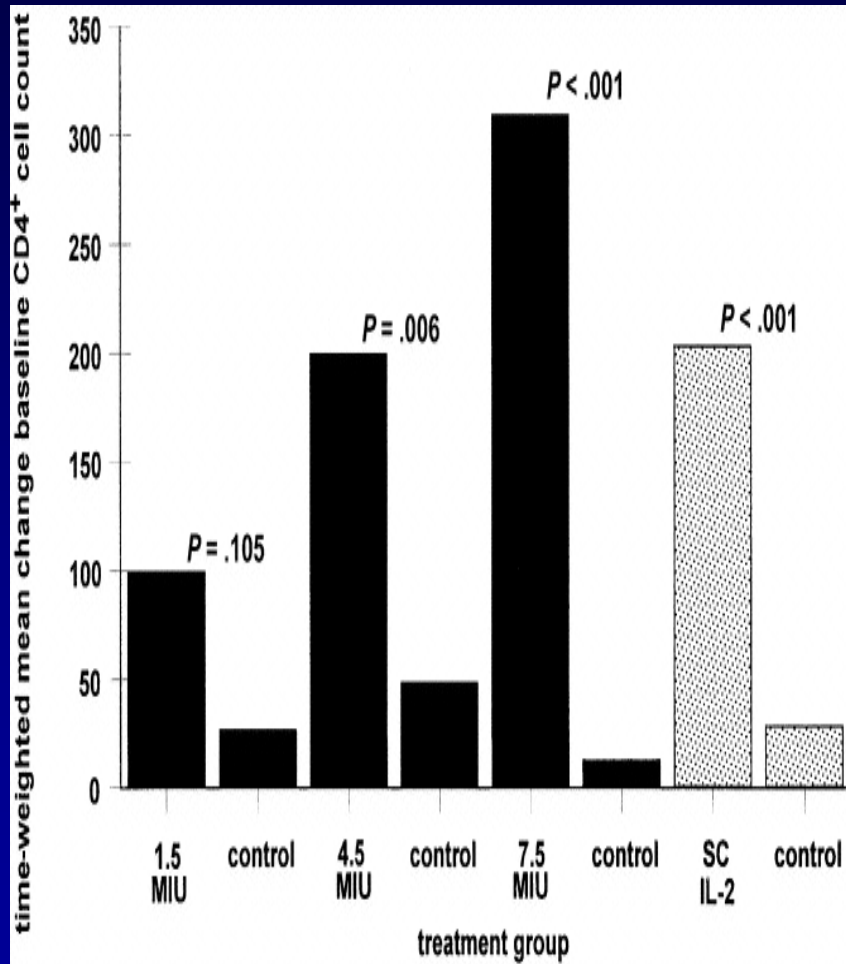


# ESSAIS RANDOMISÉS: IL-2 S/C CHEZ LES PATIENTS VIH + AYANT DES LTCD4 CIRCULANTS $< 200$ OU $< 350/\text{mm}^3$

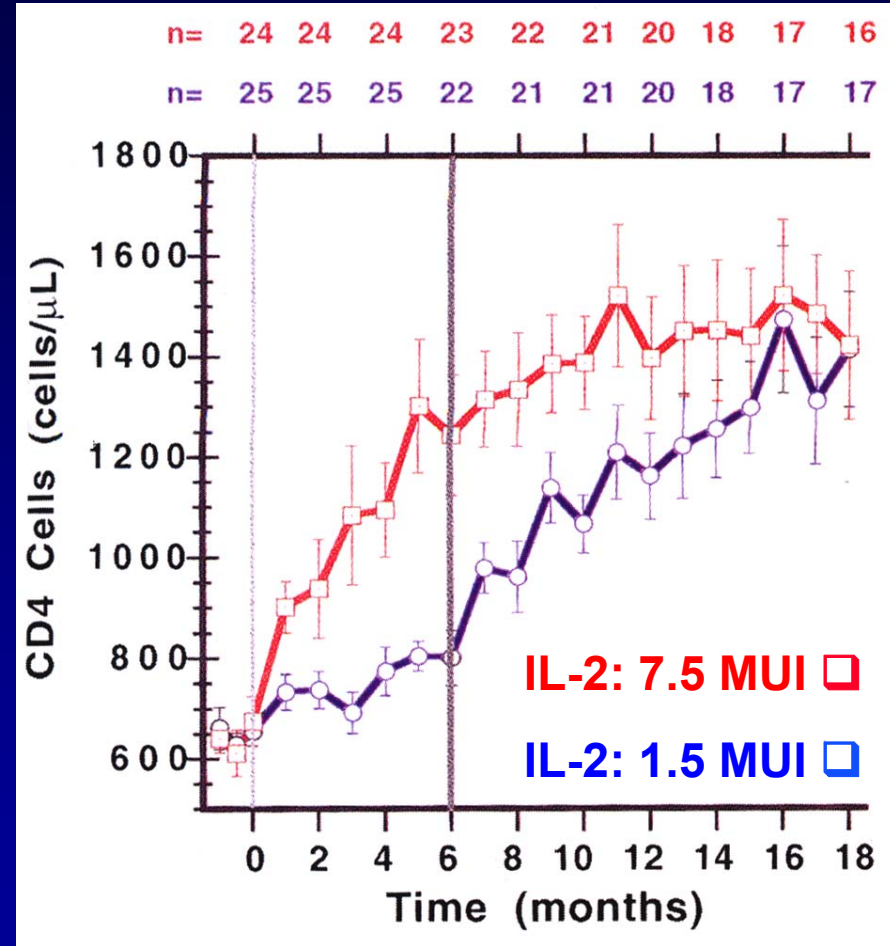
---

- **ILSTIM (Katlama 2000)**: Patients  $< 200$  CD4, CV $<1000$  sous trithérapie avec IP (n=70, médiane 140 CD4)  
Après 4 cycles d'IL-2:
  - ↗ CD4 +55 [12-229] gr IL-2 vs +18 [60-107] gr Contrôle (p $<10^{-6}$ )
  - ↗ CD4 plus marquée avec 1 an de recul sous IL-2
- **ACTG 328 (Mitsuyasu 2000)**: Patients naïfs de trt ARV (n=161),  $50 < \text{CD4} < 350$ , début trithérapie  $\pm$  IL-2
  - A un an: ↗ CD4 +240 gr IL-2 vs +97 gr Contrôle

# EFFETS IMMUNOLOGIQUES DE L'IL-2 DOSE-DÉPENDANTS



M. Losso, JID 2000



Davey et al: JID 99

# **EFFETS SECONDAIRES DE L'IL-2**

## **Dose dépendance et prévention possible**

	<b>grade 2</b>	<b>grade 3 ou 4</b>
<b>Fièvre/frissons</b>	<b>96%</b>	<b>42%</b>
<b>asthénie</b>	<b>54%</b>	<b>25%</b>
<b>rash cutané</b>	<b>54%</b>	<b>4%</b>
<b>réaction cutanée locale</b>	<b>54%</b>	<b>4%</b>
<b>nausées/dlrs abdo</b>	<b>50%</b>	<b>4%</b>
<b>rhinites</b>	<b>50%</b>	<b>-</b>
<b>myalgies</b>	<b>42%</b>	<b>-</b>
<b>oedèmes</b>	<b>29%</b>	<b>8%</b>
<b>diarrhée</b>	<b>29%</b>	<b>4%</b>
<b>cytolyse hépatique</b>	<b>37%</b>	<b>25%</b>
<b>neutropénie</b>	<b>33%</b>	<b>8%</b>

# EFFETS À LONG TERME DE L'IL-2: TRAITEMENT DE “MAINTENANCE”

---

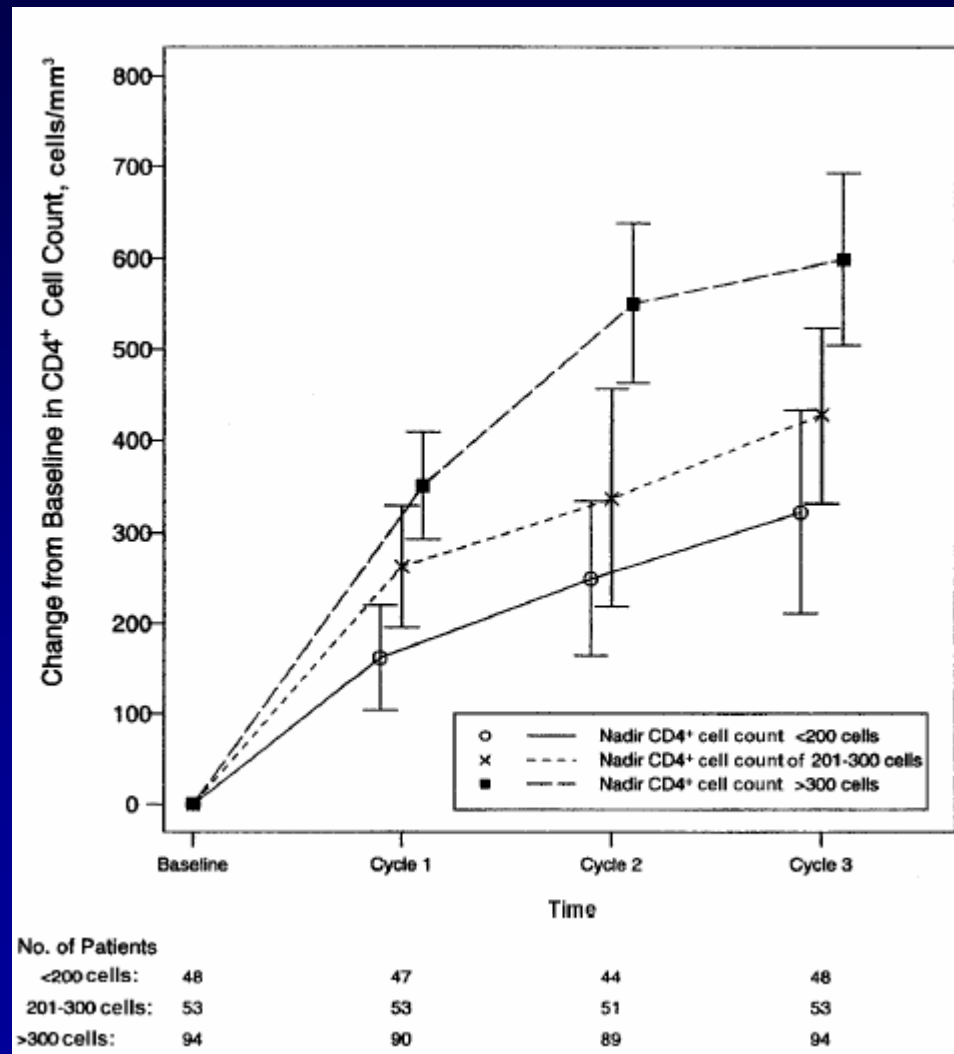
---

patients	n=39
CD4 à M0	653
CD4 à M6	1023
suivi	45 mois
CD4 actuels	1132
dose IL-2/inj	5.8 MUI
intervalle entre les cycles	24 mois

---

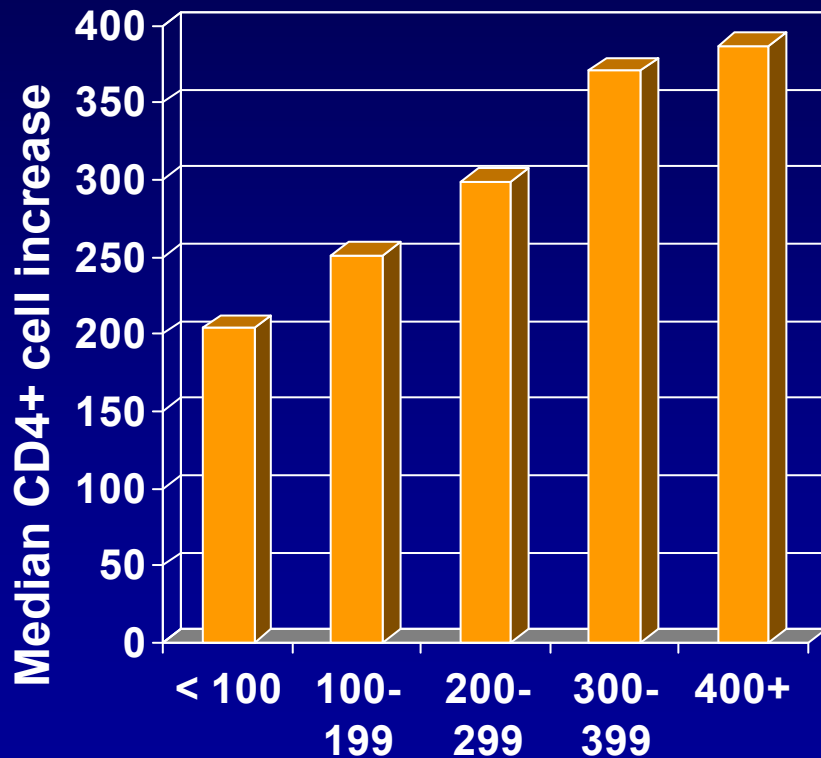
**Davey et al,1999**

# Le nadir CD4 est l'un des facteurs prédictifs de la réponse à l'IL-2

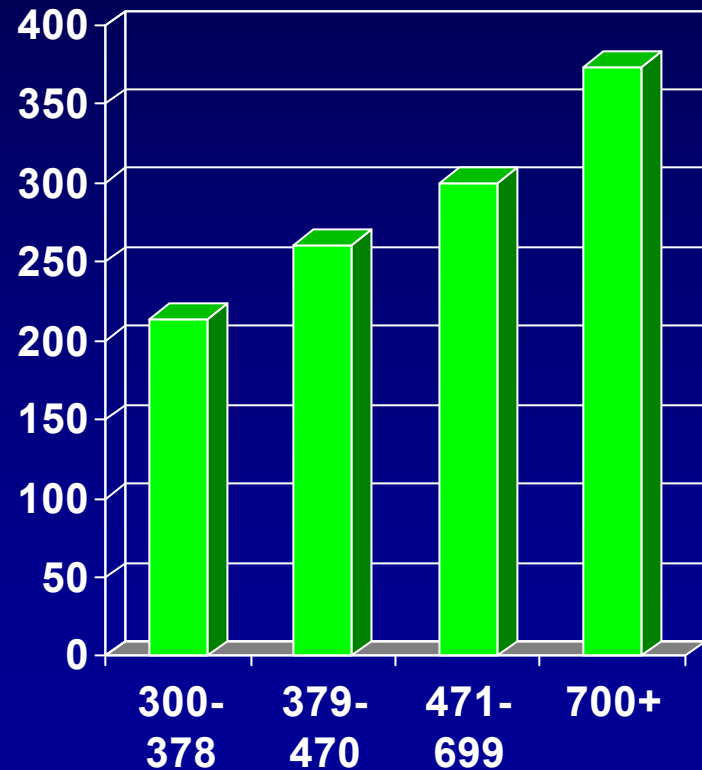


# Predictors of CD4+ response at month 8 in patients that initiated 3 cycles (n=1153)

## Nadir CD4+



## Baseline CD4+

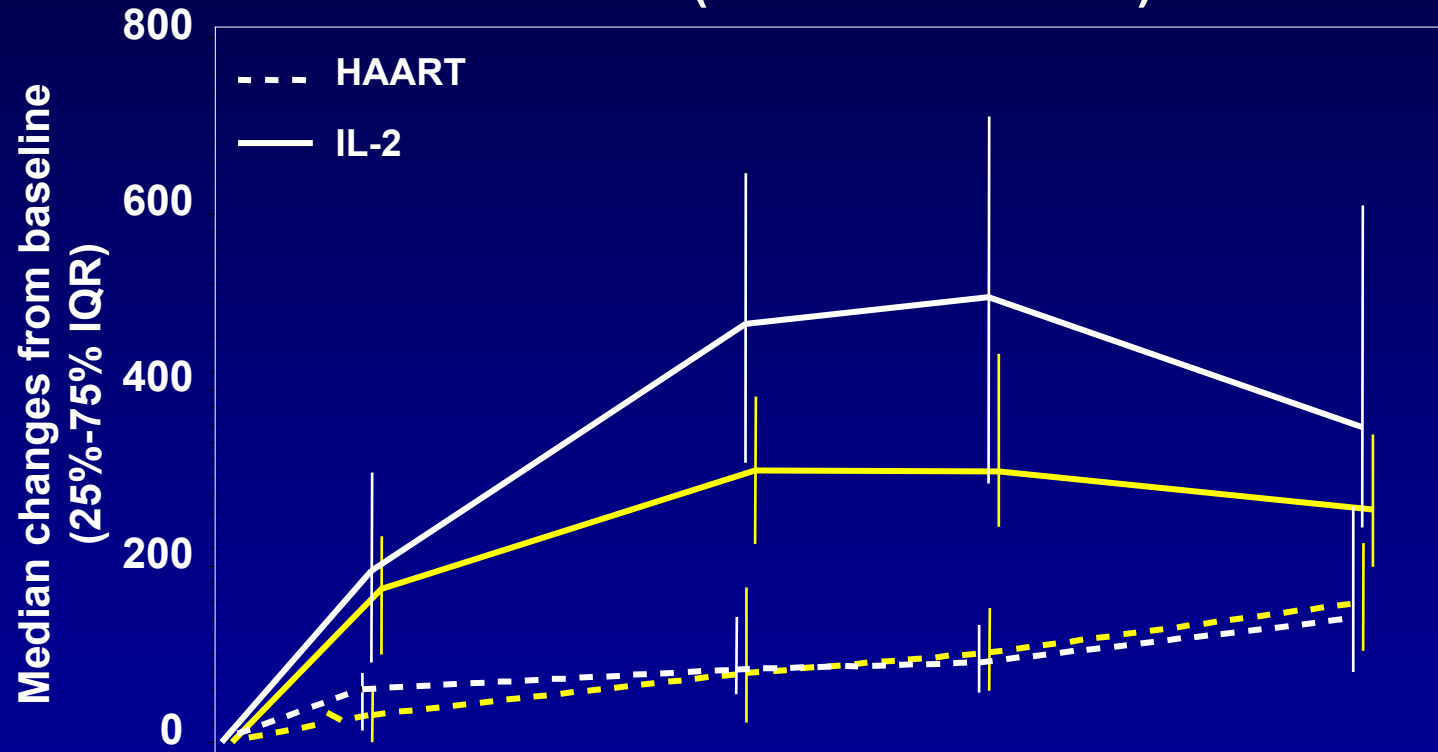


# Immune restoration in IL-2 treated patients

---

- Polyclonal expansion of CD4 T lymphocytes
  - Naive CD4 T cells
  - Memory CD4 T cells
  - Expressing co-stimulatory molecules such as CD28
- Restoration of reactivity against recall antigens
- Restoration of reactivity against HIV antigens ?

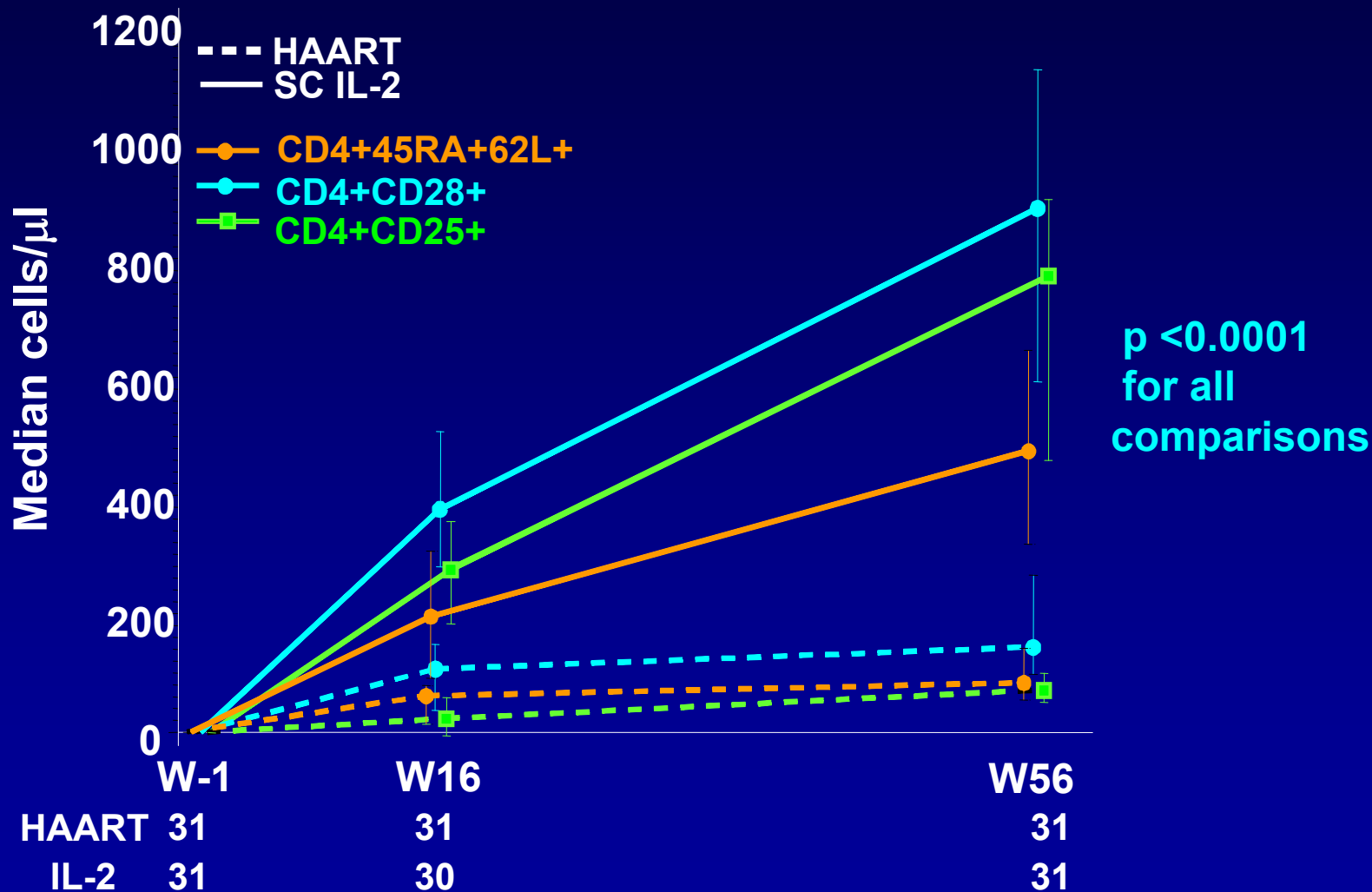
**Memory CD4+ (CD3+4+45ROb+)**  
**Naive CD4+ (CD4+45RA+62L+)**



HAART  
IL-2

	W-1	16	56	82	122
HAART	31	31	31	30	27
IL-2	31	30	31	26	23

# Phenotypic changes from baseline



# Immune restoration in IL-2 treated patients

---

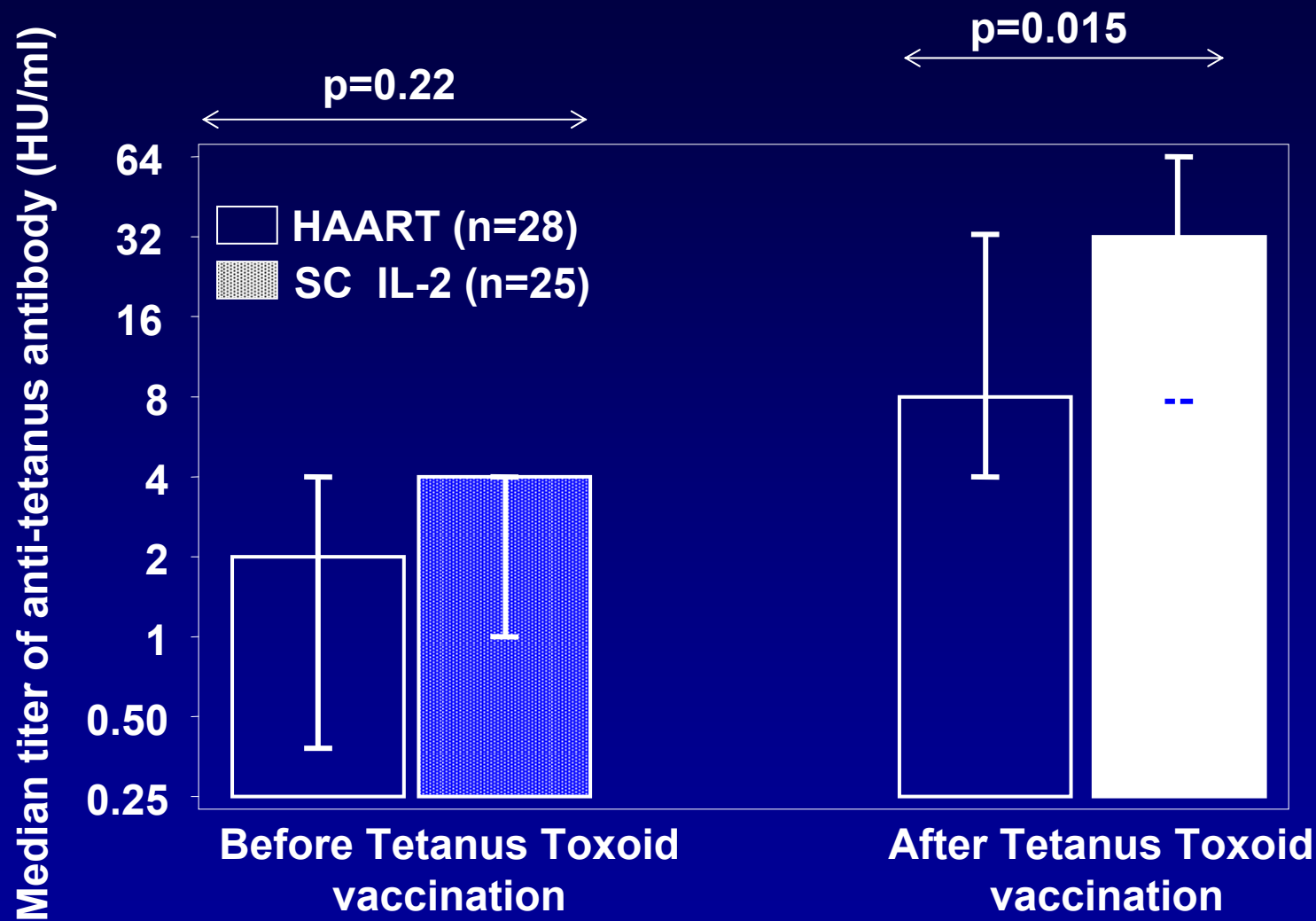
- Polyclonal expansion of CD4 T lymphocytes
  - Naive CD4 T cells
  - Memory CD4 T cells
  - Expressing co-stimulatory molecules such as CD28
- Restoration of reactivity against recall antigens
- Restoration of reactivity against HIV antigens ?

# Proliferative responses to recall antigens

## Tetanus toxoid

Responders n/n	W0	W16	W56
HAART	3 / 32	4 / 30	<b>1 / 27</b>
Resp.W0		0/3	1/3
Non-resp. W0		4/27	0/24
SC IL-2	6 / 32	8 / 30	<b>8 / 27</b>
Resp. W0		5/5	4/4
Non-resp. W0		3/24	4/23
	p=0.5	p=0.3	p=0.006

# Antibody response to Tetanus vaccination

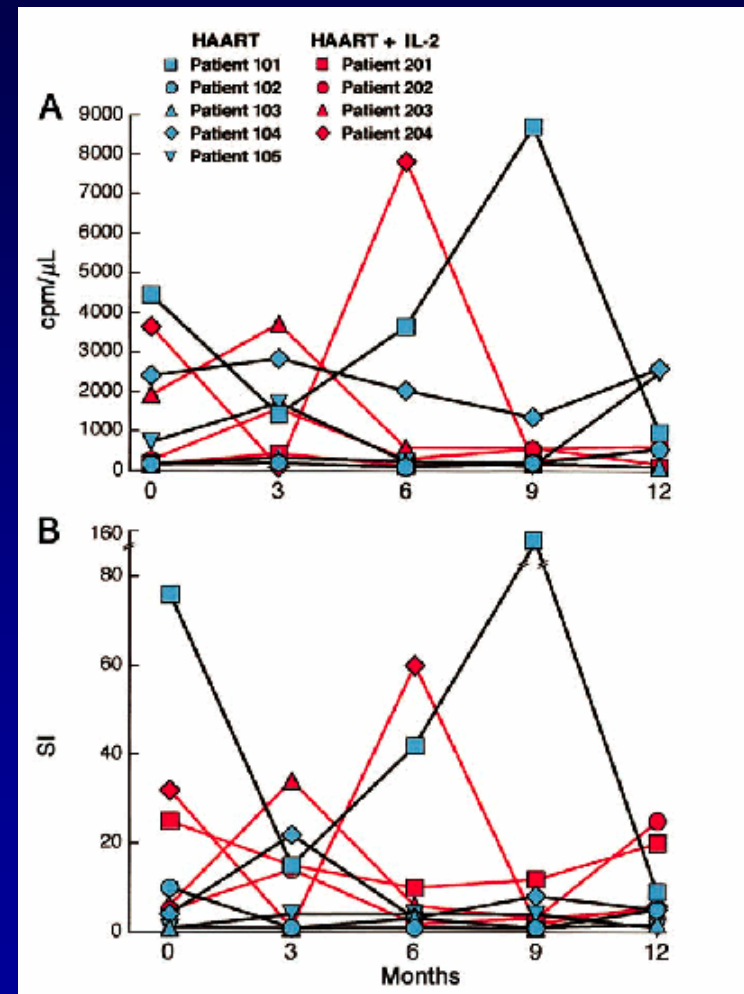
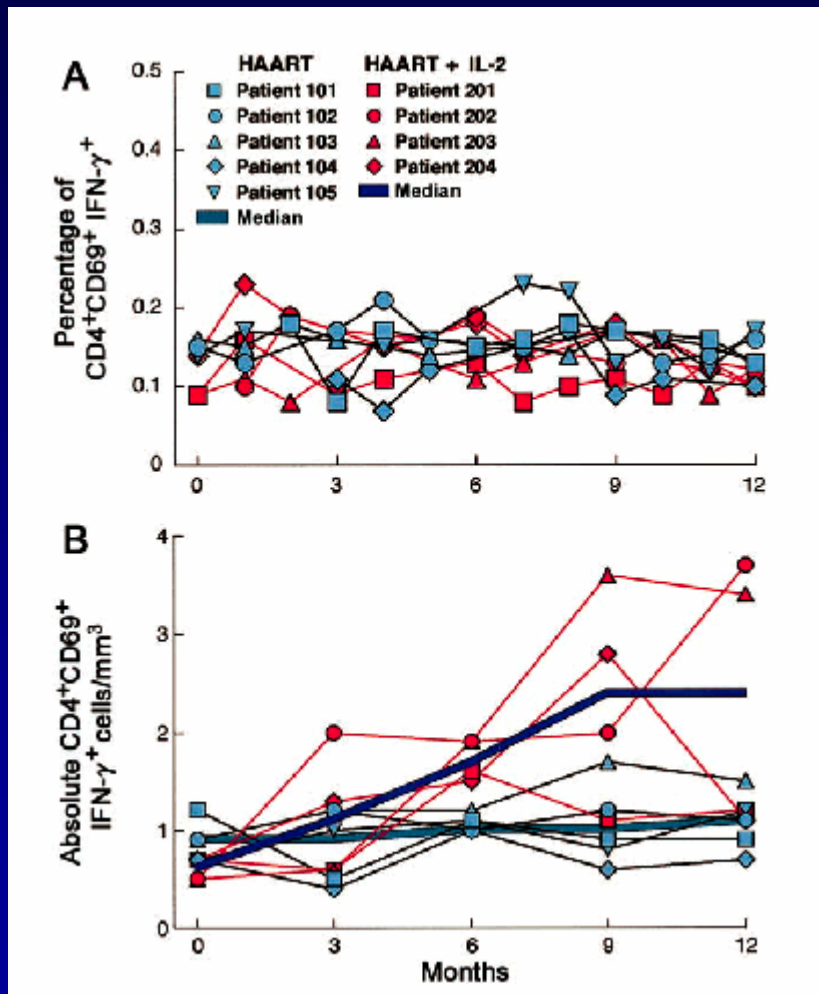


# Immune restoration in IL-2 treated patients

---

- Polyclonal expansion of CD4 T lymphocytes
  - Naive CD4 T cells
  - Memory CD4 T cells
  - Expressing co-stimulatory molecules such as CD28
- Restoration of reactivity against recall antigens
- Restoration of reactivity against HIV antigens ?

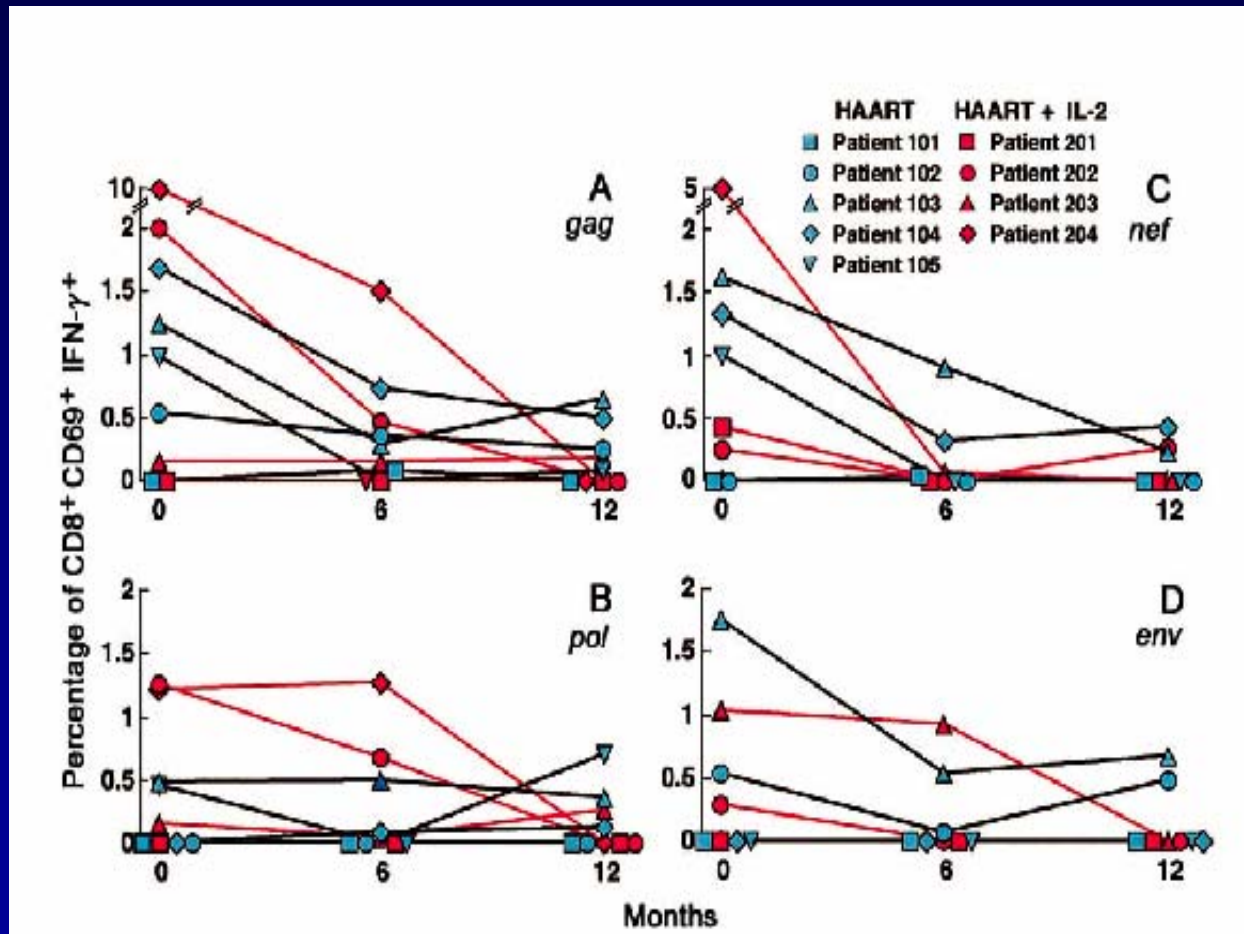
# Effect of HAART vs HAART + IL-2 on CD4 HIV-specific immune responses



\* Patients treated by HAART during recently acquired HIV infection

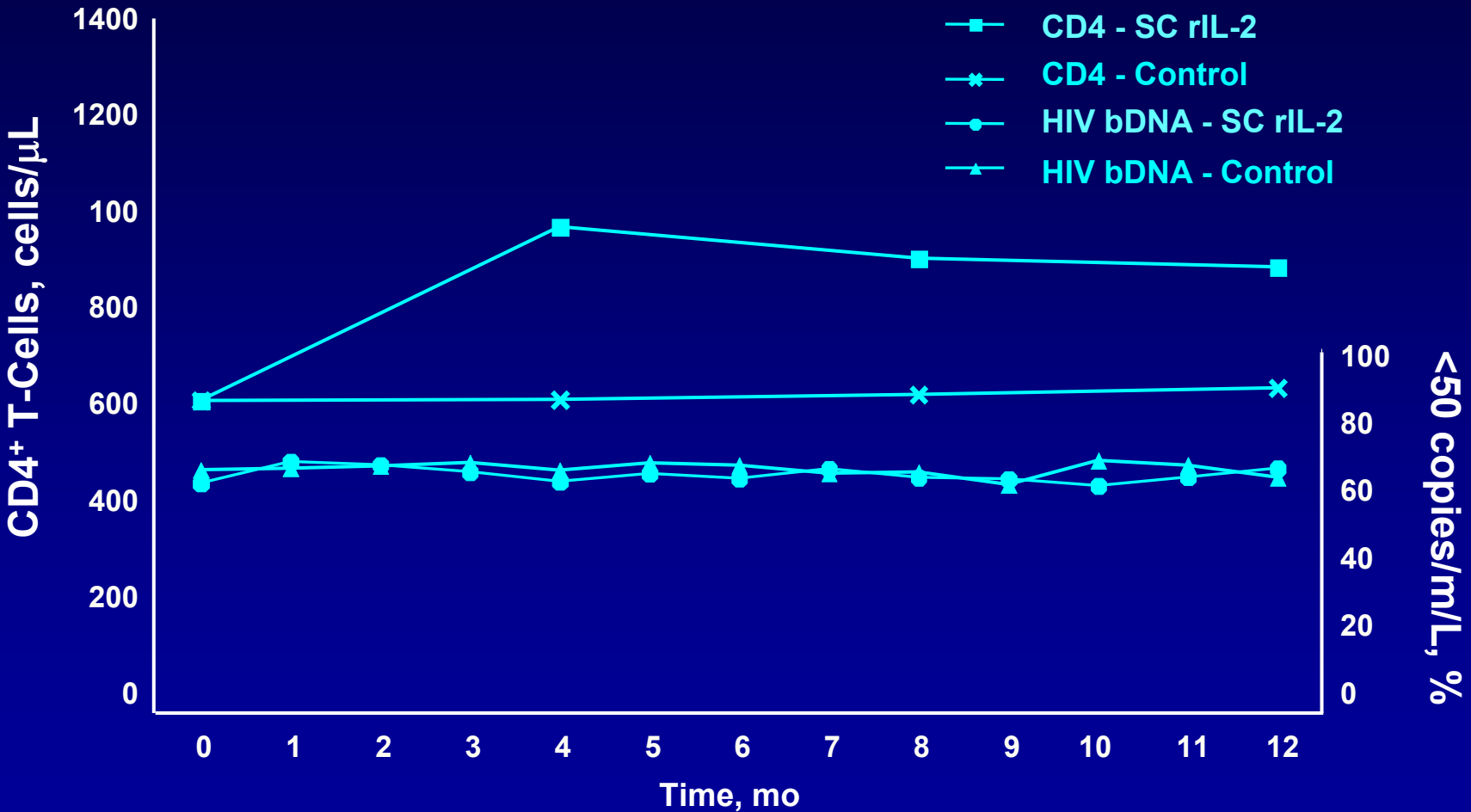
Dybul, JID 02

# Effect of HAART vs HAART + IL-2 on CD8 HIV-specific immune responses



\* Patients treated by HAART during recently acquired HIV infection

# CPCRA 059: Viral Load and CD4+ T-Cell Count by Treatment Group



Abrams. 40th ICAAC; 2000; Toronto. Abstract L-11.

# EFFET VIROLOGIQUE DE L'IL-2 ?

---

- **Suggéré par une méta-analyse de 3 essais IL-2:  $\Delta$  CV-0.976 (gr IL-2; n=77) vs -0.626 (gr contrôle, n=79) (p=0.005) (Emery 2000)**
- Retrouvé dans un seul essai de phase II d'addition d'IL-2 chez des patients sous ARV ( $\Delta$  CV -0.28 (gr IL-2) vs +0.09 (gr Contrôle) (p= 0.03) (Davey 2000)
- **↘ pool de cellules T CD4 infectées de façon latente chez des patients traités par IL-2 de façon intermittente depuis > 30 mois mais ré-émergence rapide du VIH après arrêt du trt ARV (Chun 99)**
- Si effet virologique: à priori indirect (via effet immunologique)

# Pooled Analysis: Long-Term Follow-Up

---

## Δ From Baseline to Most Recent Measure

Treatment Group	CD4 <sup>+</sup> T-cell count (Mean ± SE, cells/μL)	HIV RNA (Mean ± SE, log <sub>10</sub> )
Control	153 ± 35	-0.63 ± 0.10
CIV IL-2	368 ± 48	-0.98 ± 0.11
<i>P</i> *	.003	.004
<i>P</i> †	.009	.003

\*ANOVA of mean change from baseline adjusting for PI use.

†ANOVA of rank of mean change from baseline adjusting for PI use.

Emery. *J Infect Dis* 2000;182:428.

# EFFET VIROLOGIQUE DE L'IL-2 ?

---

- Suggéré par une méta-analyse de 3 essais IL-2:  $\Delta$  CV-0.976 (gr IL-2; n=77) vs -0.626 (gr contrôle, n=79) (p=0.005) (Emery 2000)
- **Retrouvé dans un seul essai de phase II d'addition d'IL-2 chez des patients sous ARV ( $\Delta$  CV -0.28 (gr IL-2) vs +0.09 (gr Contrôle) (p= 0.03) (Davey 2000)**
- **↘** pool de cellules T CD4 infectées de façon latente chez des patients traités par IL-2 de façon intermittente depuis > 30 mois mais ré-émergence rapide du VIH après arrêt du trt ARV (Chun 99)
- Si effet virologique: à priori indirect (via effet immunologique)

# EFFET VIROLOGIQUE DE L'IL-2 ?

---

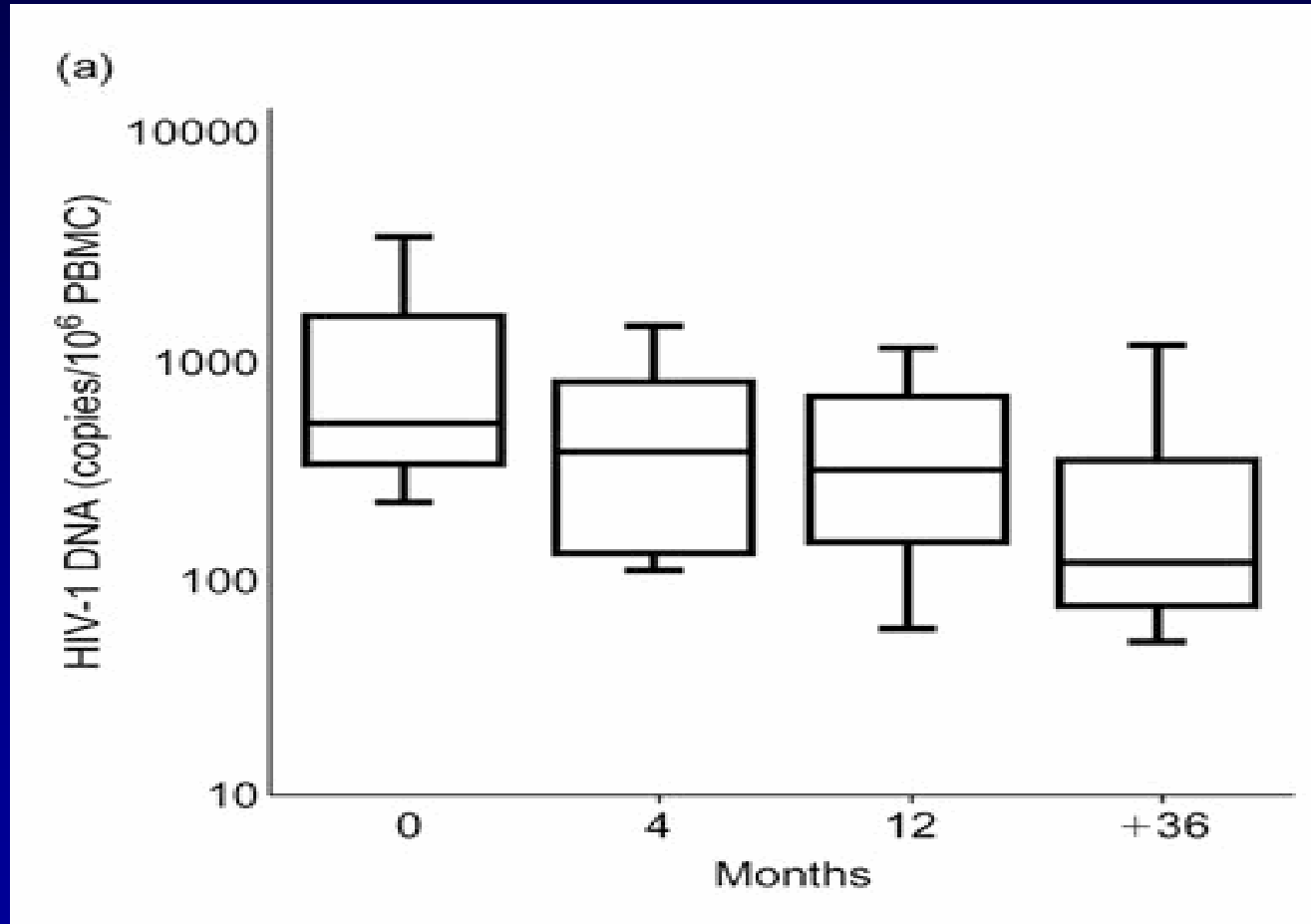
- Essai contrôlé, randomisé, multi-centrique
- 82 patients randomisés :  $200 < CD4 < 500$   
ARN-VIH  $< 10\ 000$  copies
  - 39 patients : ARV + IL-2 : 7.5 MUI x2/j x 5j, 6 cycles /2 mois
  - 43 patients : ARV seul
- $\Delta$  ARN-VIH moyen : - 0.28 log / groupe IL-2 (P= 0.03)  
+ 0.09 log / groupe contrôle
- CV  $< 50$  copies
  - 20/30 (67%) dans le groupe IL-2 (P=0.02)
  - 13/36 (36%) dans le groupe contrôle
- Effets indésirables  
grade  $\geq 3$  : 54% gr IL-2 vs 16 % gr contrôle

# EFFET VIROLOGIQUE DE L'IL-2 ?

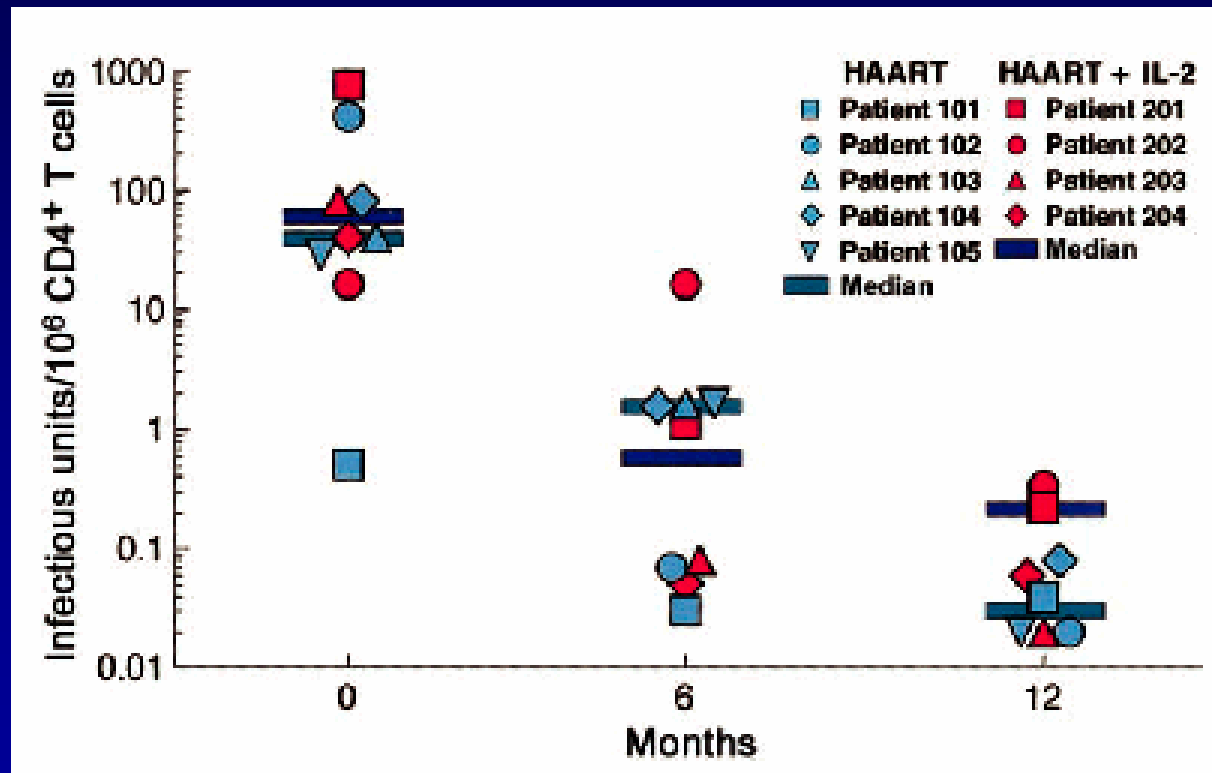
---

- Suggéré par une méta-analyse de 3 essais IL-2:  $\Delta$  CV-0.976 (gr IL-2; n=77) vs -0.626 (gr contrôle, n=79) (p=0.005) (Emery 2000)
- Retrouvé dans un seul essai de phase II d'addition d'IL-2 chez des patients sous ARV ( $\Delta$  CV -0.28 (gr IL-2) vs -0.09 (gr Contrôle) (p= 0.03) (Davey 2000)
- **➤ pool de cellules T CD4 infectées de façon latente chez des patients traités par IL-2 de façon intermittente depuis > 30 mois ? mais ré-émergence rapide du VIH après arrêt du trt ARV (Chun 99)**
- Si effet virologique: à priori indirect (via effet immunologique)

# Virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-infected patients



# Effect of HAART vs HAART + IL-2 on frequency of CD4+ T cells containing replication-competent HIV



# EFFET VIROLOGIQUE DE L'IL-2 ?

---

- Suggéré par une méta-analyse de 3 essais IL-2:  $\Delta$  CV-0.976 (gr IL-2; n=77) vs -0.626 (gr contrôle, n=79) (p=0.005) (Emery 2000)
- Retrouvé dans un seul essai de phase II d'addition d'IL-2 chez des patients sous ARV ( $\Delta$  CV -0.28 (gr IL-2) vs -0.09 (gr Contrôle) (p= 0.03) (Davey 2000)
- ↘ pool de cellules T CD4 infectées de façon latente chez des patients traités par IL-2 de façon intermittente depuis > 30 mois mais ré-émergence rapide du VIH après arrêt du trt ARV (Chun 99)
- **Si effet virologique: à priori indirect (via effet immunologique)**

# IL-2: QUESTIONS POSEES EN 2007

---

- Bénéfice clinique de l'administration d'IL-2 ?
  - ✓ SILCAAT
  - ✓ ESPRIT
- Intérêt de l'IL-2 ?
  - ✓ Dans l'épargne d'ARV
  - ✓ Chez les patients en échec immuno-virologique
  - ✓ Comme thérapeutique adjuvante dans des stratégies d'immunothérapie spécifique

# IL-7

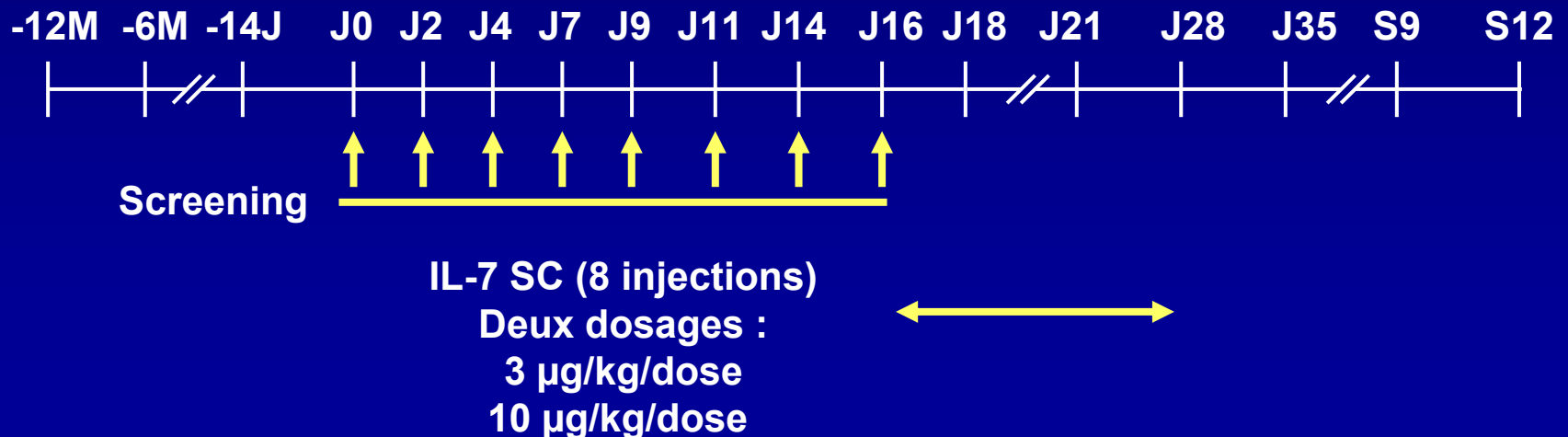
---

- Produced by stromal cells of the bone marrow and the thymus
- Essential for early T-cell development
- Stimulates proliferation of mature peripheral T cells
- Anti-apoptotic effect (via ↗ bcl-2)
- Inverse correlation between IL-7 serum levels and CD4 cell counts in HIV-infected adults and children (Napolitano, Nat Med 2001)
- Attractive **candidate** for further studies

# IL-7 : traitement adjuvant de l'infection à VIH ? (1)

- Critères d'inclusion
  - Traitement ARV depuis >12 mois, stable depuis > 3 mois
  - CV < 50 c/ml, CD4 100 – 400/mm<sup>3</sup>
  - Pas d'événements SIDA depuis > 12 mois

## Schéma de l'essai



# IL-7 : traitement adjuvant de l'infection à VIH ? (2)

## Evolution des lymphocytes CD4 et CD8

Dose	Valeurs médianes (% augmentation)	J0	J7	J14	J21	J28	S12	p *
3 µg/kg	CD4 (/mm <sup>3</sup> )	217	287 (+ 49 %)	369 (+ 82 %)	458 (+ 109 %)	369 (+ 68 %)	329 (+ 54 %)	< 0,05
	CD8 (/mm <sup>3</sup> )	848	1 094 (+ 31 %)	1 078 (+ 55 %)	1 183 (+ 64 %)	914 (+ 45 %)	1 036 (+ 47 %)	< 0,05
10 µg/kg	CD4 (/mm <sup>3</sup> )	256	645 (+ 140 %)	891 (+ 234 %)	1 018 (+ 305 %)	819 (+ 208 %)	616 (+ 129 %)	< 0,05
	CD8 (/mm <sup>3</sup> )	640	1 081 (+ 84 %)	1 499 (+ 159 %)	1 831 (+ 282 %)	1 539 (+ 197 %)	1 115 (+ 108 %)	< 0,05

- Sécurité clinique

- pas d'EIG, pas de signes systémiques, signes locaux modéré

- Sécurité virologique :

- 3 µg/kg : CV indétectable pendant tout le suivi

- 10 µg/kg : 3 blips (CV < 550 c/ml) chez 3/7 patients

\* Comparaison S12 vs J0 (test de Wilcoxon)

# IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE

# IMMUNOTHERAPIE SPECIFIQUE : rationnel

---

- ↓ exposition au VIH chez les sujets contrôlés au plan virologique sous ARV
  - ↓ nb CTL spécifiques anti-VIH
    - prévient l'expansion des ly T CD4 spécifiques
- Dose minimale d'Ag VIH requise et temps d'exposition nécessaire à une expansion des cellules T spécifiques du VIH ??

# Potential immunogens for therapeutic immunization in HIV infection

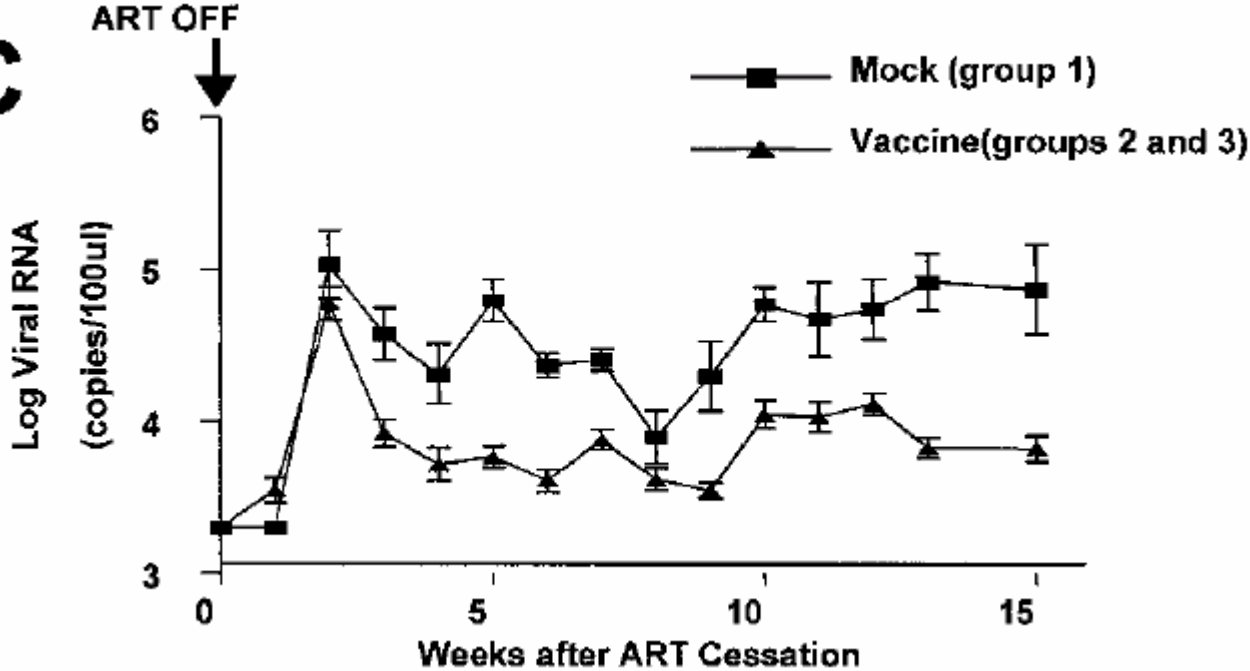
---

- Whole inactivated virus
- Recombinant canarypox virus
- Multi-epitope vaccines
- DNA vaccines
- Recombinant adenovirus vaccines
- Combination vaccines
- Peptide-pulsed dendritic cells

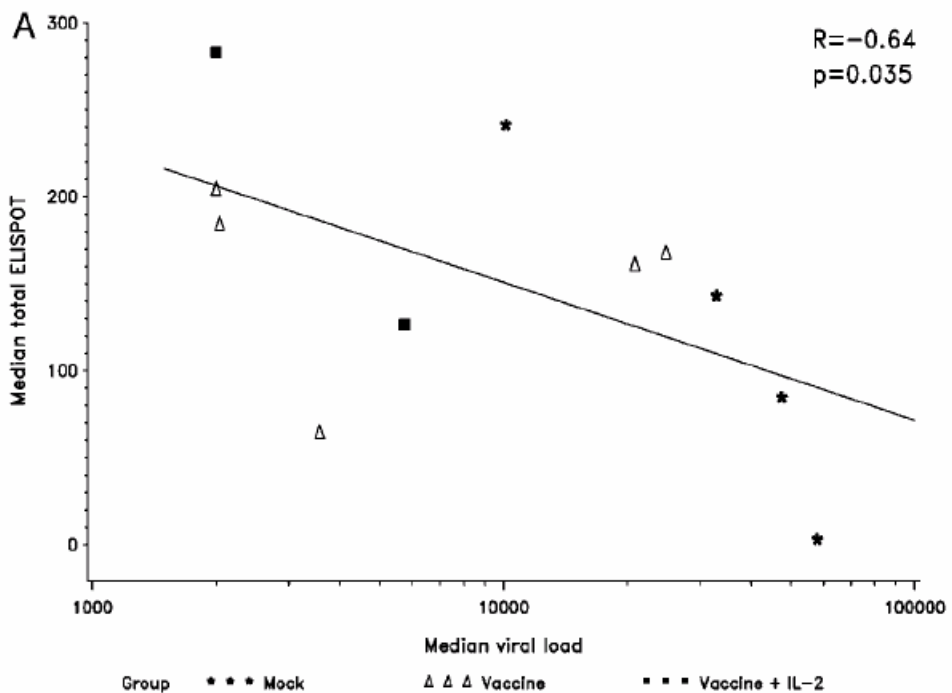
# Role of CD8 T lymphocytes in the control or suppression of HIV viremia

---

- SIV-infected macaques: CD8 depletion → uncontrolled viremia (Schmitz, Science 99)
- Relationship between CD8 response and reduction in levels of viremia in patients with acute HIV infection (Ogg, Science 98)
- In rhesus macaques with acute infection (cloned SIV), temporal correlation between ↘ viremia, evolution of CD8 response and simultaneous emergence of viral escape mutants (Allen, Nature 2000)

**C**

⇒ NYVAC expressing SIV mac gag pol env genes + chimeric fusion protein derived from rev tat nef + low dose IL2 (gr 3)

**A**

Vaccination of macaques with chronic SIV infection lowers the viral set-point after cessation of HAART

Tryniszewska, JI 02

Stratégies d'immunothérapie spécifique par vaccination par l'association de lipopeptides et ALVAC-HIV suivie de l'administration d'IL-2 chez des patients infectés par le VIH contrôlés au plan virologique par les anti-rétroviraux

- dans l'infection chronique: VACCIL-2
- au décours de la primo-infection:  
PRIMOVAC

# Evaluation d'une vaccination spécifique du VIH combinant l'administration de l'ALVAC-VIH (vCP1433) et des lipopeptides du VIH avec de l'IL-2 SC: Essai ANRS 093

*Randomization*

*Phase I*

*Phase II*

**Control group**  
N=37



**Vac-IL-2 group**  
N=33



0 4 8 12 16 24 32 40 44 48 52

Weeks

HAART

ALVAC-VIH 1433  
+ Lipo 6T

IL-2 SC  
4.5 MIU, bid, 5 days

Stop HAART at w40 if HIV RNA < 50 cp/mL

Reinitiate if HIV RNA > 50 000 cp/mL

at w44 or > 10 000 cp/mL after w48

# Study design

## ANRS 093 trial

Control (n=37)



Vac-IL-2 (n=33)



Wk 0 4 8 12 16 24 32 40

## Extension phase

(n=37)



(n=32)



52 60 68 76 84 92 100



HAART



Alvac HIV vCP1433+Lipo-6T



IL-2 SC (4.5 MIU, bid, 5 days)

HAART stopped (TI) at Wk 40 or >Wk52 if HIV RNA < 50 cp/mL

Reinitiated if

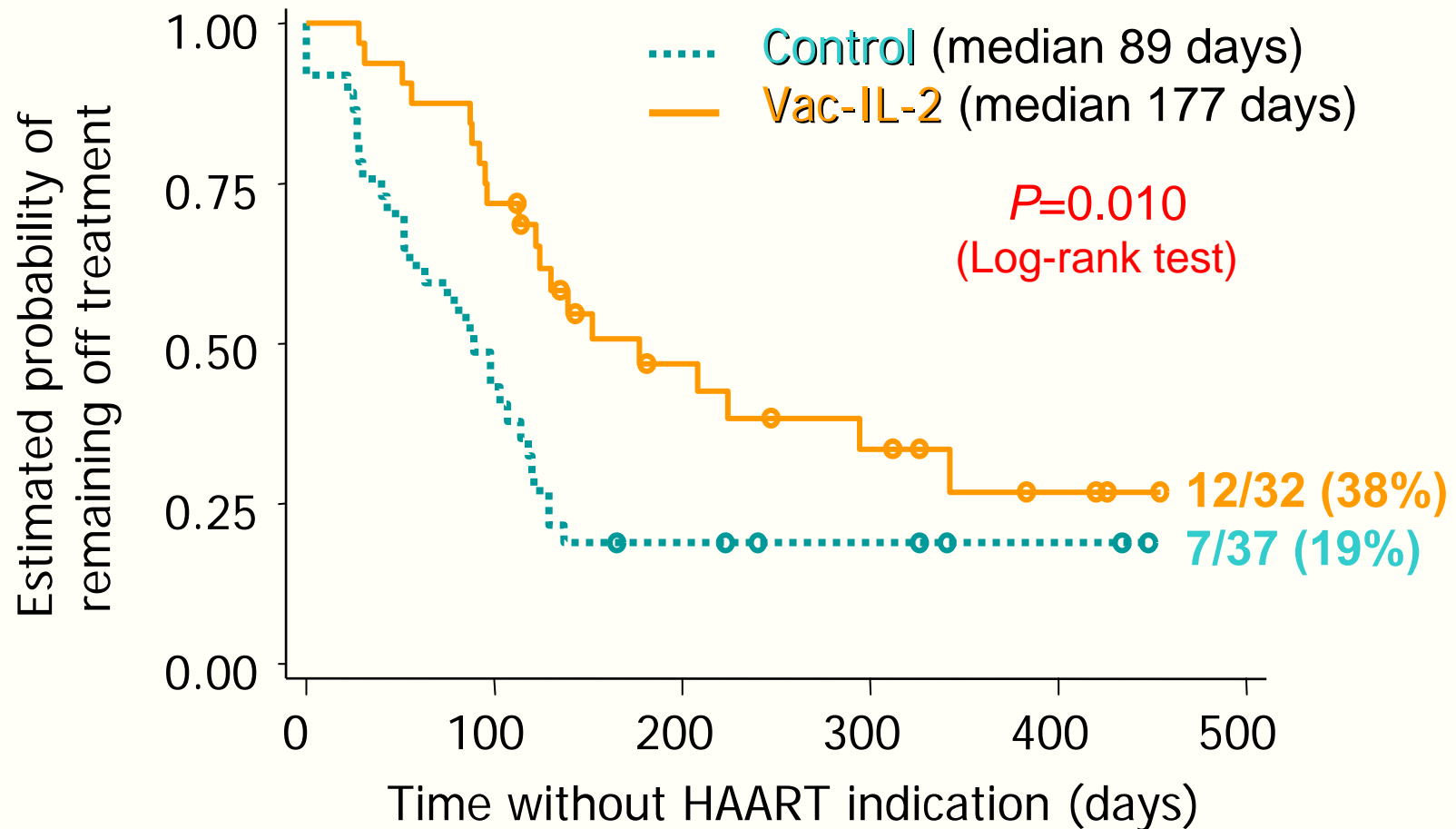
HIV RNA > 50 000 cp/mL 4 wks after TI

HIV RNA > 10 000 cp/mL 8 wks after TI

or thereafter

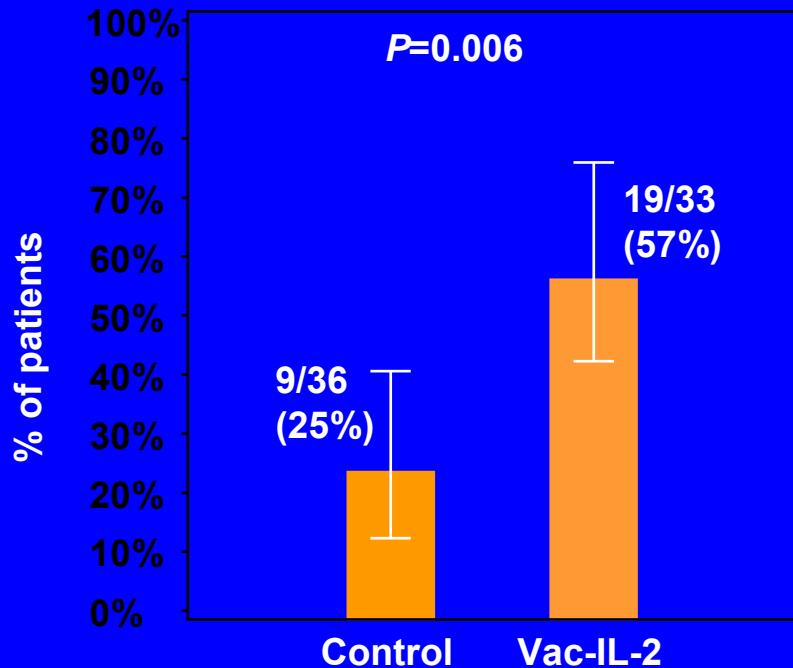
# Cumulative time without HAART indication

## (intent-to-treat analysis)

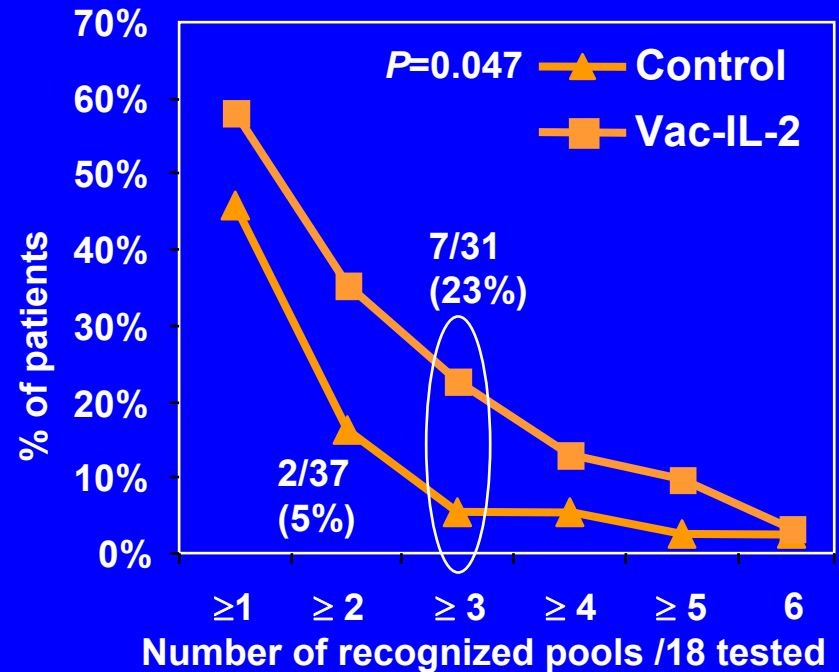


★ Defined as the total number of days with plasma HIV RNA below 10 000 cp/mL during subsequent treatment interruptions from wks 40 to 100

# HIV-specific CD4 and CD8 T- cell responses



**Proliferative responses to 11 long HIV peptides at W16**



**IFN- $\gamma$  Elispot assay with 18 pools of 15-mers overlapping HIV peptides at W36**

# Essai ANRS 093: Réponses CD4 spécifiques du VIH

---

- Réponses prolifératives (p24 et/ou au moins un peptide du VIH: 11 peptides synthétiques de nef, gag, pol, env) à l'entrée dans l'essai: identiques dans les 2 groupes
- Semaine 16 (après 4 immunisations): Réponse CD4 à au moins 1 peptide: 58% (gr Vac-IL-2) vs 25% (p= 0.006)
- Réponse CD4 anti-p24 persistante (S16 et S36): 47% vs 24% (p=0.049)

# Essai ANRS 093: Effet de la stratégie de vaccination sur la charge virale plasmatique

---

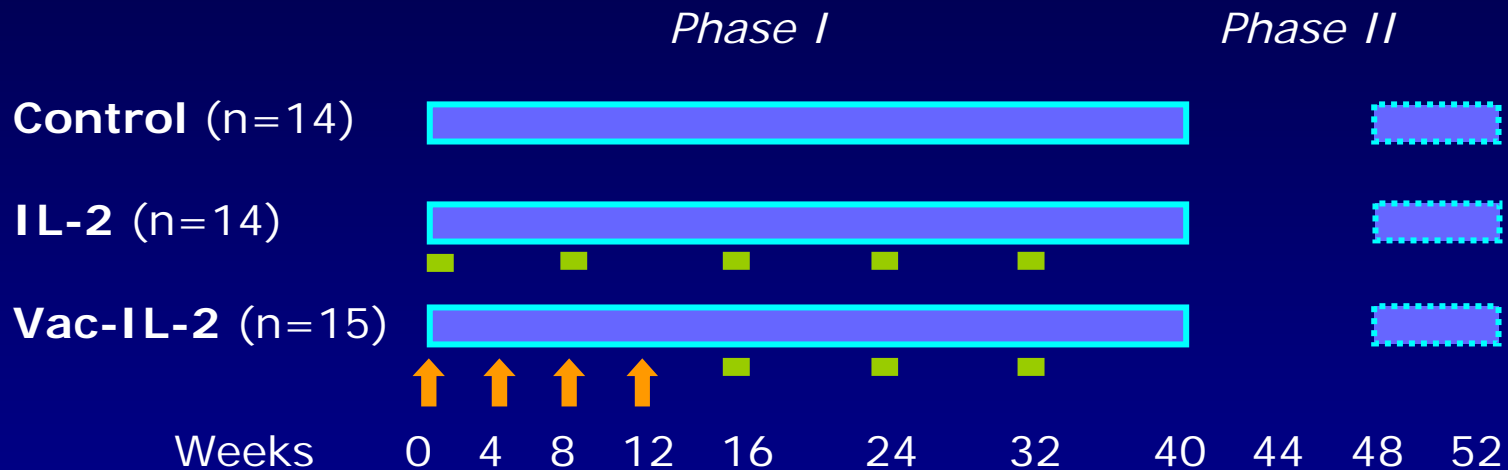
- « **Succès virologique** » à la semaine 52: 24% (8/33: gr Vac-IL2) vs 5% (2/37: gr contr) (p=0.027)
- Délai → échec virologique\*: 42 jours vs 29 jours (p= 0.009)
- Réponse immunologique corrélée au succès virologique: 7/8 pts en succès virologique présentaient à la semaine 16 une réponse CD4 à au moins 1 peptide

\*reprise ARV si CV > 50 000 à la sem 44 ou > 10 000 après la sem 48

# Patients and design

43 HIV-1 infected adult patients treated early during primary infection

randomized to 3 arms:



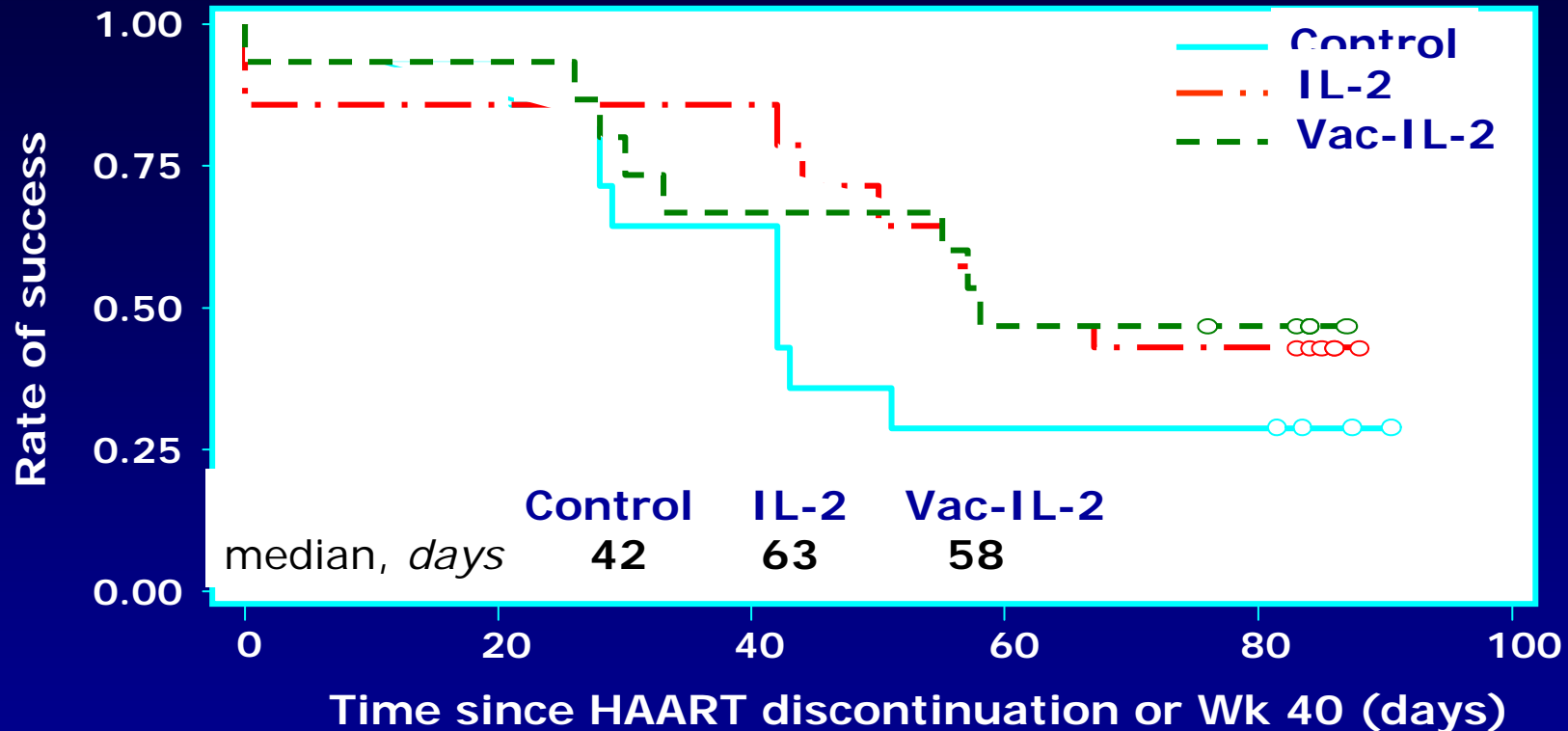
- █ HAART ( █ reinitiation)
- ALVAC-HIV 1433+LIPO-6T
- SC IL-2 4.5 MIU bid for 5 days

HAART stopped at Wk 40 if HIV RNA < 50 cp/ml

Re-initiated if:

- HIV RNA > 50 000 cp/ml after Wk 44
- HIV RNA > 10 000 cp/ml after Wk 48

# Time to virological failure\*



P-value (log-rank test)

(a) .11 (b) .13

(a) Control vs IL-2

(b) Control vs Vac-IL-2

\* First HIV RNA >50 000 cp/ml after Wk 44  
or >10 000 cp/ml after Wk 48

# OBJECTIFS DE L'IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE ET NON SPÉCIFIQUE DANS L'INFECTION VIH

