

# **Controverse sur l'IL2 (version "*contre*")**

Pr. P-M. GIRARD

## **L'IL-2 comme traitement adjuvant des ARV au cours de l'infection VIH**

- Début des essais cliniques: 1986
- Statut actuel: ATU de cohorte restreinte aux patients répondeurs viro/non-répondeurs immuno (CD4)
- Essais d'enregistrement en cours:
  - SILCAAT (CD4 < 300/mm<sup>3</sup>)
  - ESPRIT (CD4 > 300/mm<sup>3</sup>)

# **Objectifs de l'immunothérapie dans l'infection VIH**

---

- **Restauration quantitative de LT CD4 circulants > HAART seuls**
- **Restauration fonctionnelle des LT CD4 et des LT CD8**
- **Augmentation ou restauration des réponses immunes spécifiques CD4 et CD8 anti-VIH**
- **Augmentation des réponses non-spécifiques type NK ?**

# **Raisons de prescrire de l'IL-2 en association avec HAART chez des patients non ou faible répondeurs CD4**

- Raisons théoriques: rôle de l'IL-2 dans le système immunitaire; infection VIH et production d'IL-2.
- Démonstration d'un effet favorable:
  - Biologique: augmentation des CD4  
amélioration des réponses spécifiques
  - Clinique: moindre progression clinique
- Tolérance satisfaisante
- Coût-efficace

# Raisons de prescrire de l'IL-2 en association avec HAART chez des patients non ou faible répondeurs CD4

- Raisons théoriques: rôle de l'IL-2 dans le système immunitaire; infection VIH et production d'IL-2.
- Démonstration d'un effet favorable:
  - Biologique: augmentation des CD4  
amélioration des réponses spécifiques
  - Clinique: moindre progression clinique
- Tolérance satisfaisante
- Coût-efficace

## **Raisons théoriques: rôle de l'IL-2 dans le système immunitaire; infection VIH et déficit de production d'IL-2.**

- 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-**g**
- 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-**g**

# **Raisons de prescrire de l'IL-2 en association avec HAART chez des patients non ou faible répondeurs CD4**

- Raisons théoriques: rôle de l'IL-2 dans le système immunitaire; infection VIH et production d'IL-2.
- Démonstration d'un effet favorable:
  - Biologique: augmentation des CD4  
amélioration des réponses spécifiques
  - Clinique: moindre progression clinique
- Tolérance satisfaisante
- Coût-efficace

## **Essais Contrôlés chez patients avec CD4 < 200/mm<sup>3</sup>**

- Katlama et al, AIDS 2002 N = 72 (« ILSTIM »)
- Marchetti et al, J Infect Dis 2002 N = 22
- Arno et al, J Infect Dis 1999 N = 25 (CD4 < 250/mm<sup>3</sup>)

**Evaluation de l'ATU de cohorte en France: aucune donnée fiable d'efficacité. Données non renseignées +++.**



# Essai Marchetti et al: évolution des CD4

**HAART > 1an, CV < 50 copies/ml, CD4 < 200/mm<sup>3</sup>**

- Groupe IL-2:  
S0: 147+/- 18                      S48: 298+/- 43      p=0.001
- Groupe Contrôle:  
S0: 166 +/- 19                      S48: 228 +/- 29      p=0.002  
Pas de différence significative à S10 et S34

# Essai Arno et al: évolution des CD4

HAART > 6 mois, CV < 500 copies/ml, CD4 < 250/mm<sup>3</sup>

- Groupe IL-2:

S0: 165 +/- 77                      S24: 270 +/- 65      p<0.05

- Groupe Contrôle:

S0: 129 +/- 57                      S24: 159 +/- 50      p=NS

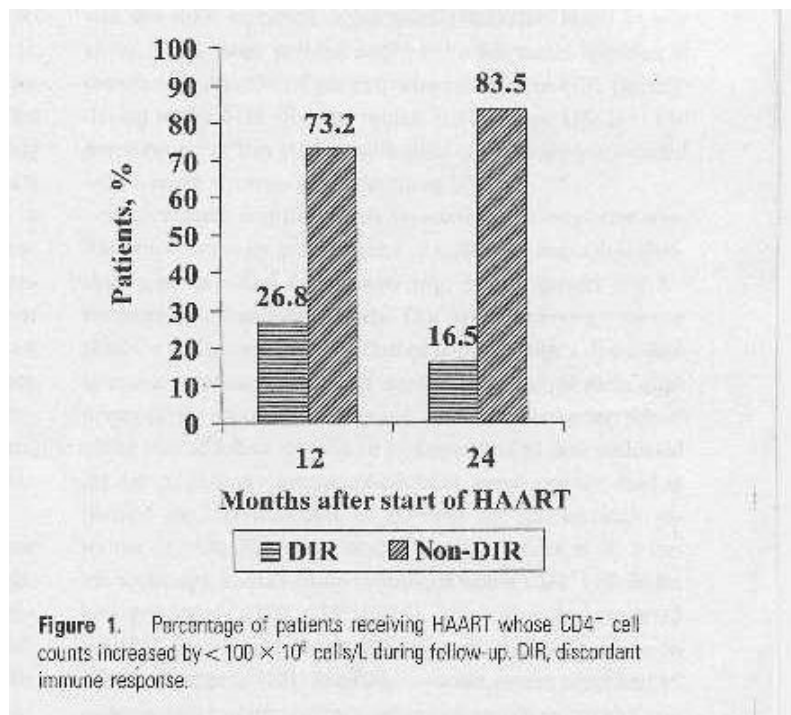
# Essai ILSTIM: évolution des CD4 à S24 (contrôlée)

HAART > 6 mois, CV < 1000 copies/ml, CD4: 25-200/mm<sup>3</sup>

- Groupe IL-2:  
AUCMB S0-S24 = 51/mm<sup>3</sup>  
Médiane: 218/mm<sup>3</sup> (J0:149)
- Groupe Contrôle:  
AUCMB S0-S24 = 11/mm<sup>3</sup>  
Médiane: 158/mm<sup>3</sup> (J0:139)

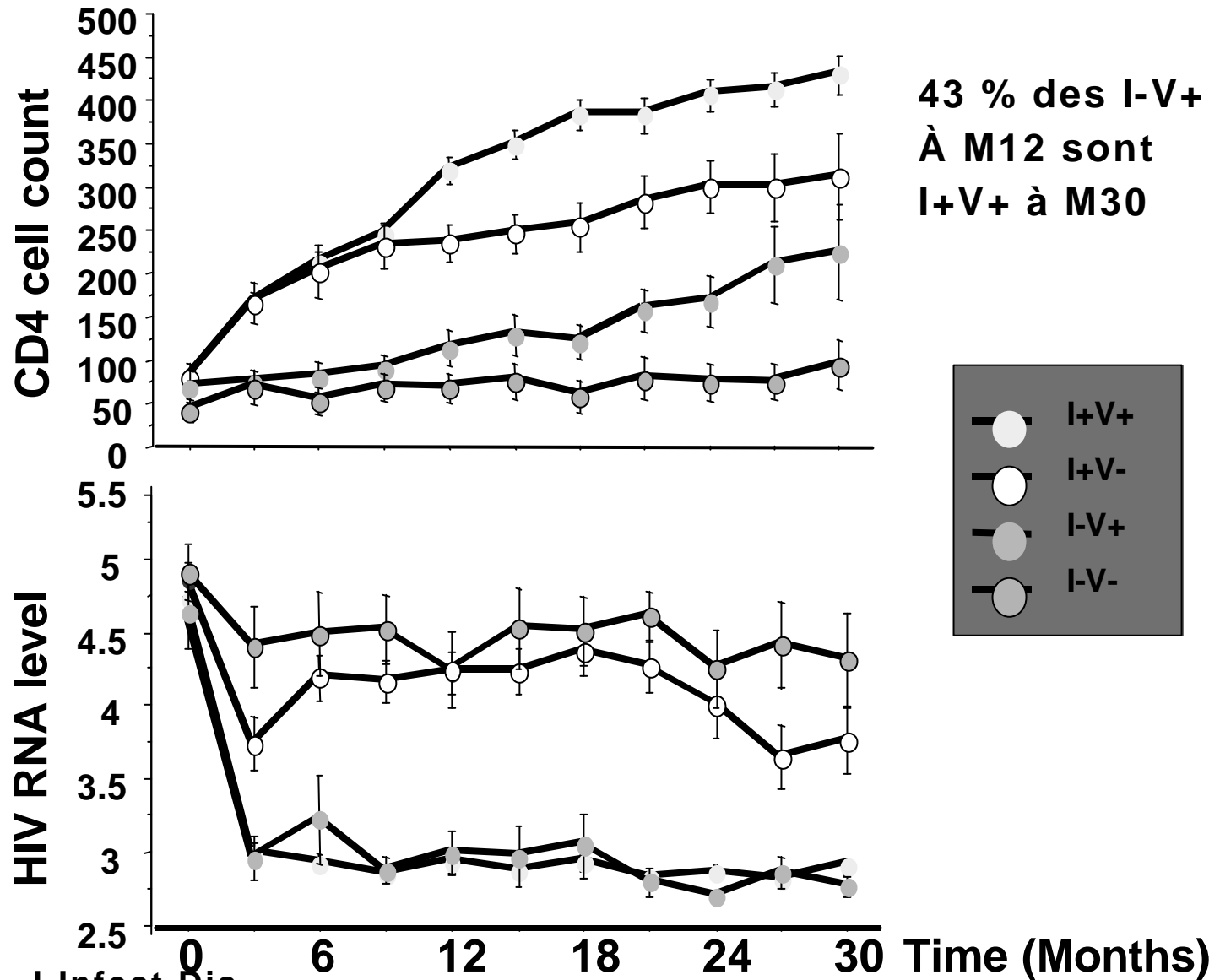
p < 0.0001

## Evolution à long terme des patients faibles répondeurs immuno (CD4 < +100/mm<sup>3</sup>)



- 42/255 (16.5 %) à M24
- Le % de non-répondeur CD4 diminue de M12 à M24

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



# Cinétique à long terme de la restauration CD4

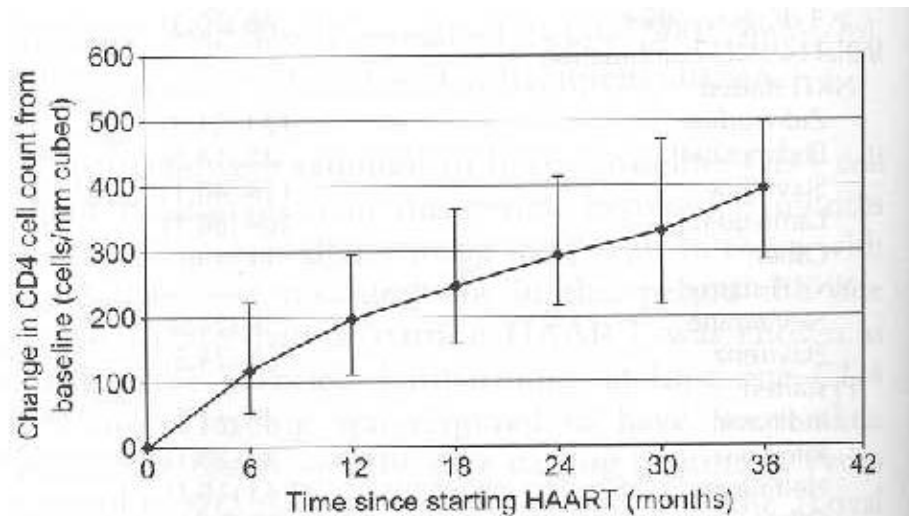


Fig. 2. Median (and interquartile) change in CD4 cell count after starting highly active antiretroviral therapy. HAART, Highly active antiretroviral therapy.

- Calcul des pentes de restauration de CD4 selon la durée HAART
- Reduction de la vitesse d'accroissement des CD4:
  - Initial: 97 cell/mois
  - Puis: 11 cell/mois
  - Après 1an: 2.4 cell/mois
  - 67 % continuent d'accroître CD4 entre 2 et 3 ans

Smith CJ et al, AIDS, 2003

# Evaluation IL-2 chez des patients avec $CD4 < 100/mm^3$

- Nombre très limité de patients:
  - 2/12  $< 50/mm^3$  [Marchetti, J Infect Dis, 2002] (non répondeurs:  $< 200/mm^3$ )
  - 5/34  $< 100/mm^3$  [Katlama, AIDS, 2002]
- Effet IL-2 lié au nombre initial de CD4

1- Absence de corrélation entre les tests d'évaluation des fonctions du système immunitaire et éventuel bénéfice clinique.

2- En l'absence de données cliniques, il est logique de rechercher une amélioration des marqueurs biologiques.



# Traitement par IL 2 et réponses spécifiques

- Réponses immunes après immunisation par toxine tétanique, VHA, VHB et gp 120 VIH-1: étude contrôlée HAART vs HAART + IL2 ne montre pas de différence malgré l'augmentation des CD4 [Valdez et al, J Infect Dis, 2003]
- Augmentation des taux de répondeurs à TT et Candida à S56 [Levy et al, AIDS, 2003]

# Traitement par IL 2 et réponses spécifiques

- Essai Istim (ANRS 082):
  - Réponses CD4 prolifératives vis-à-vis des antigènes CMV, Tuberculine et VIH sont similaires dans les 2 bras

# Traitement efficace par HAART et réponses spécifiques

- Réponses prolifératives vis-à-vis d'antigènes *Influenza*, *Candida*, env *VIH*.
- Comparaison de patients traités < 24 ou > 24 mois.
- Augmentation significative des réponses après 24 mois.

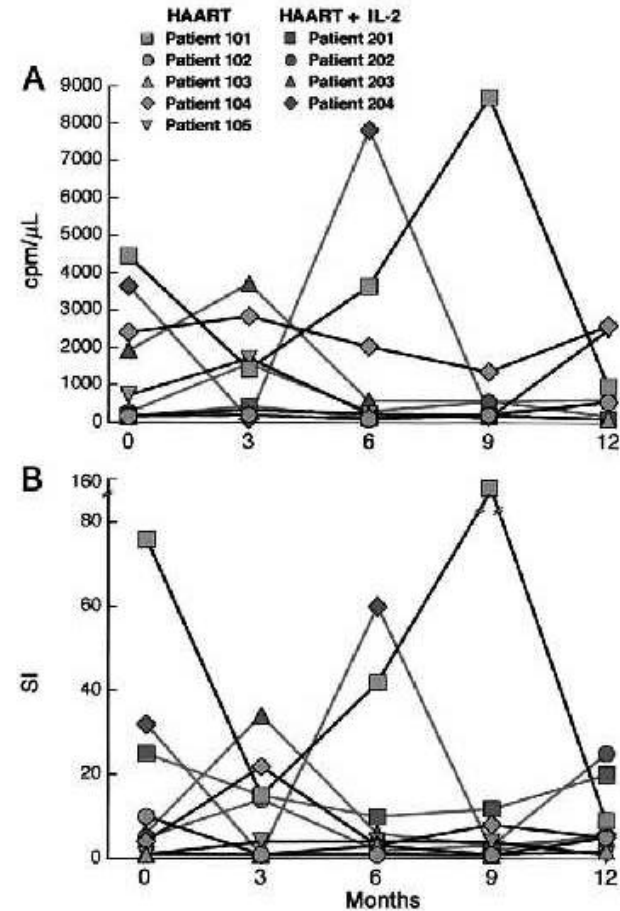
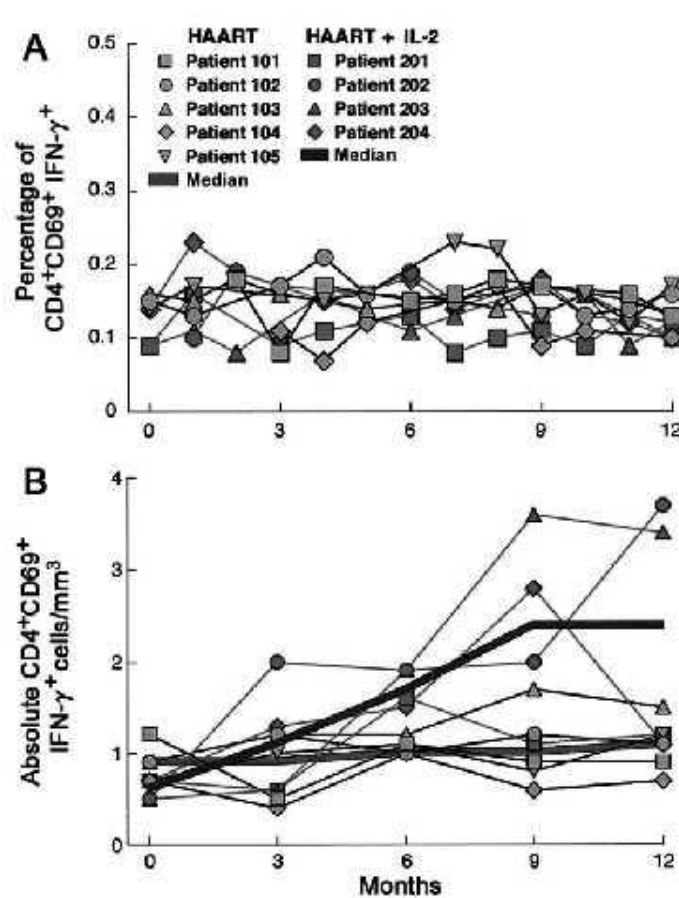
**Clerici et al, AIDS, 2002**

# Effet virologique de l'IL-2 ?

- Essai contrôlé, randomisé, multicentrique
- 82 patients randomisés :  $200 < \text{CD4} < 500$   
**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
- **D** 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 3 : 54% gr IL-2 vs 16 % gr contrôle**

Davey et al, JAMA 2000

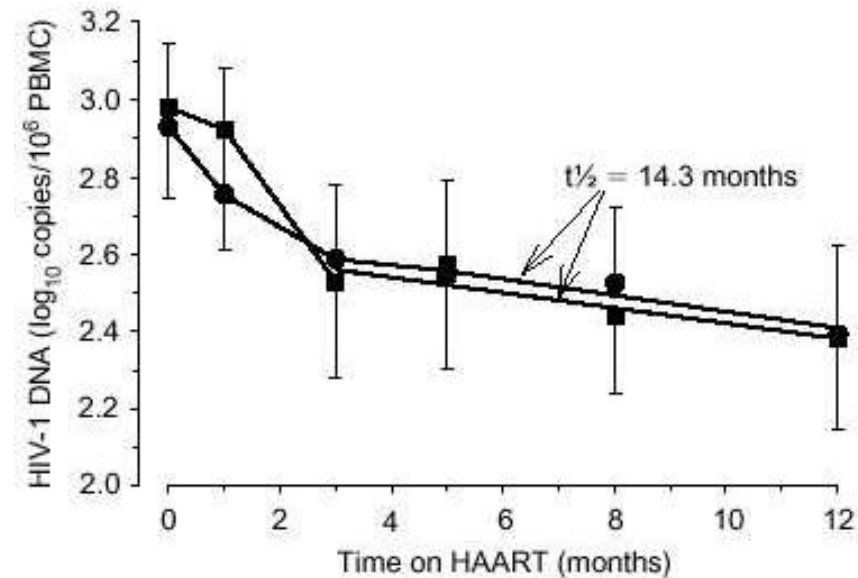
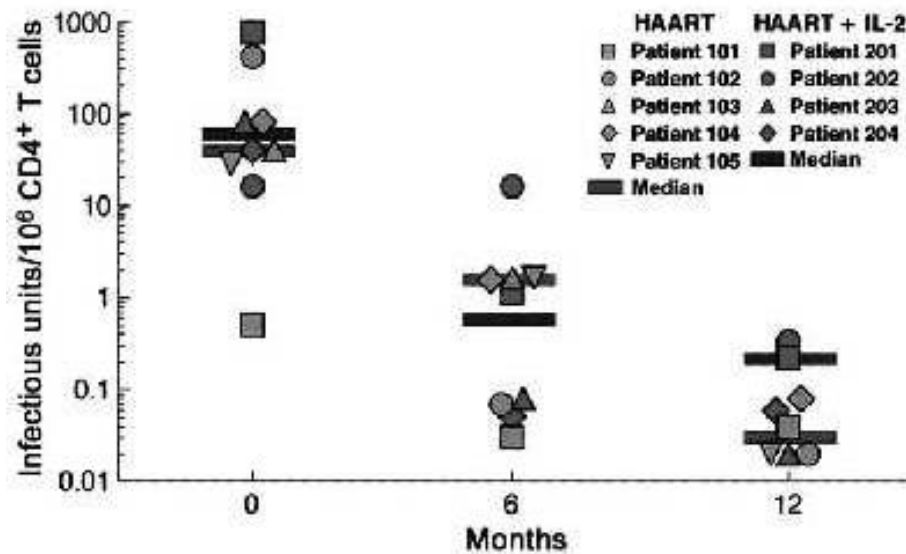
# Effect of HAART vs HAART + IL-2 on CD4 HIV-specific immune responses



\* Patients treated by HAART during recently acquired HIV infection

Dybul, JID 02

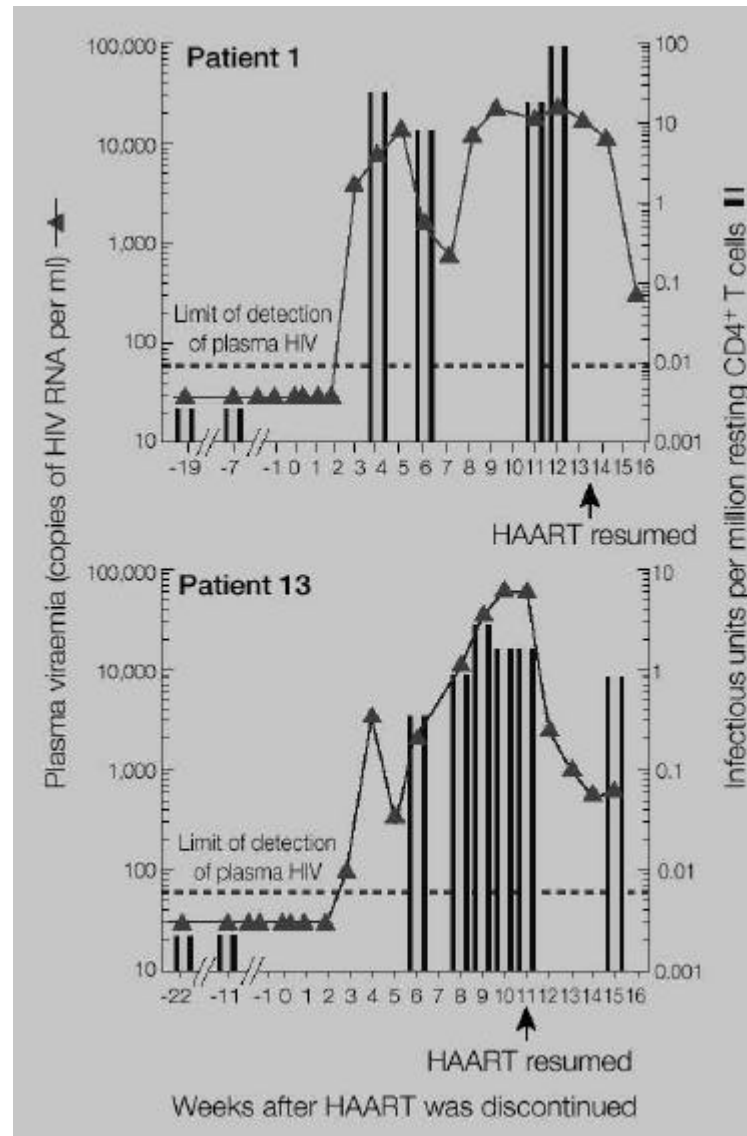
# Lack of effect of IL-2 on productive and latent HIV infection



Frequency of CD4+ T cells containing replication competent HIV during HAART  $\pm$  IL-2

Dybul JID 02

# Ré-émergence rapide du VIH plasmatique après interruption des ARV



# Effets virologiques de l'IL2: données récentes

- Sous HAART, absence d'effet significatif sur la charge virale plasmatique: CPCRA 059 [Abrams et al, J Acquir Imm Def, 2002], ANRS 079 [Lévy et al, AIDS, 2003]
- Récemment: augmentation de la fréquence des « blips » [Sullivan et al, AIDS, 2003]
- Absence de réduction de l'ADN proviral:  
Etudes contrôlées [Arno et al, J Infect Dis, 1999], [Stellbrink et al, AIDS, 2002] et [Lévy et al, AIDS, 2003]



# Raisons de prescrire de l'IL-2 en association avec HAART chez des patients non ou faible répondeurs CD4

- Raisons théoriques: rôle de l'IL-2 dans le système immunitaire; infection VIH et production d'IL-2.
- Démonstration d'un effet favorable:
  - Biologique: augmentation des CD4  
amélioration des réponses spécifiques
  - Clinique: moindre progression clinique
- Tolérance satisfaisante
- Coût-efficace

# Bénéfice clinique de l'IL-2 ??

- « A higher incidence of HIV-related clinical events was observed among pts receiving HAART alone (3/10) than among subjects receiving HAART plus IL-2 (0/12) » (sic, abstract)
- Clinical events = oral candidiasis (N=2) et zona (N=1).....
- « Our study demonstrates that IL-2 adjuvant therapy is associated with a reduced risk of HIV-related clinical events... » (sic, « Discussion »)

# Bénéfice clinique de l'IL-2 ??

- Aucun des 3 essais cliniques réalisés ne montre de bénéfice clinique.
- Augmentation significative des CD4 par rapport au groupe contrôle.
- Augmentation des CD4 dans le bras contrôle:
  - Faible à modérée
  - Temps dépendante
- Absence de données si CD4 initiaux < 100/mm<sup>3</sup>.

## **Evolution à long terme des patients faibles répondeurs immuno (CD4 < +100/mm<sup>3</sup>)**

- Pas de relation entre faible réponse CD4 et progression clinique (17 vs 19 %,  $p = 0.72$ )
- Plus d'événements chez pts dont CD4 demeurent < 200/mm<sup>3</sup> mais: zona dans 50 % des cas et TB dans 20 % des cas
- 2 facteurs prédictifs de réponse CD4: non-IVDU, utilisation d'IP

**Evolution à long terme des patients faibles  
répondeurs immuno (CD4 < +100/mm<sup>3</sup>):  
Données de l'Hôpital St Antoine**

- 17 patients Répondeurs Virologiques-Non (ou faibles)-Répondeurs Virologiques
- CD4 initiaux moy.: 63 [4-180] /mm<sup>3</sup>
- Durée de HAART: 28.8 [11-86] mois
- CD4 fin de suivi moy.: 155 [54-227]/mm<sup>3</sup>
- pHIV-RNA < 1000 copies/ml: 16/17
- Aucun événement clinique lié au VIH

# **Raisons de prescrire de l'IL-2 en association avec HAART chez des patients non ou faible répondeurs CD4**

- Raisons théoriques: rôle de l'IL-2 dans le système immunitaire; infection VIH et production d'IL-2.
- Démonstration d'un effet favorable:
  - Biologique: augmentation des CD4  
amélioration des réponses spécifiques
  - Clinique: moindre progression clinique
- Tolérance satisfaisante
- Coût-efficace

# **EFFETS SECONDAIRES DE L'IL-2 dans ILSTIM [Katlama et al, AIDS, 2002]**

---

<b>Fièvre/frissons</b>	<b>97%</b>
<b>Asthénie</b>	<b>91 %</b>
<b>Rash cutané</b>	<b>44 %</b>
<b>Nausées</b>	<b>68 %</b>
<b>Sueurs</b>	<b>41 %</b>
<b>Rhinites</b>	<b>59%</b>
<b>Myalgies</b>	<b>68 %</b>
<b>Arthralgies</b>	<b>38 %</b>
<b>Insomnie</b>	<b>32 %</b>

« Il-2 and HAART was generally well tolerated », « Few IL-2 discontinuation occurred, most likely reflecting the highly motivated patient population enrolled in this study », sic in « Discussion »  
Essais en cours: > 70 % des pts sont en arrêt de travail pdt les cures

# Coût/Efficacité

- Non évalué
- Seuls les coûts pourraient être anticipés:

Macrolin 4 cures 4.5 M x 2x 5 jrs/6mois:  
4958 E (32 500 FF) + 48 % des pts en  
HdJ (ATU)

Traitements associés

Impact sur capacité à travailler



# Commentaires (1)

- Le gain en CD4 sous IL-2 est d'amplitude limitée chez les patients dont les CD4 sont initialement bas ( $< 200/\text{mm}^3$ ) (et statistiquement significatif...).
- Les effectifs faibles des essais ne permettent pas de mettre en évidence un bénéfice clinique potentiel.
- Les tests fonctionnels immunologiques ne montrent pas d'amélioration nette - *a fortiori* chez les patients les plus immunodéprimés.
- La tolérance est médiocre; le traitement est (très) « inconfortable » et contraignant.

# Commentaires (2)

- Sous prophylaxie PCP/Toxo/Candidoses, les patients à risque majeur d'IO sévères ont des CD4 < 100/mm<sup>3</sup>.
- Evaluation de l'intérêt de l'IL-2 quand CD4 < 100/mm<sup>3</sup> extrêmement limitée:
  - ILSTIM: N = 5                      critères d'inclusion: 25-200/mm<sup>3</sup>
  - Marchetti: N = 2                      (faibles répondeurs)
- Critères d' ATU de cohorte: «CD4 < 200/mm<sup>3</sup>... »

# **Raisons de prescrire de l'IL-2 en association avec HAART chez des patients non ou faible répondeurs CD4**

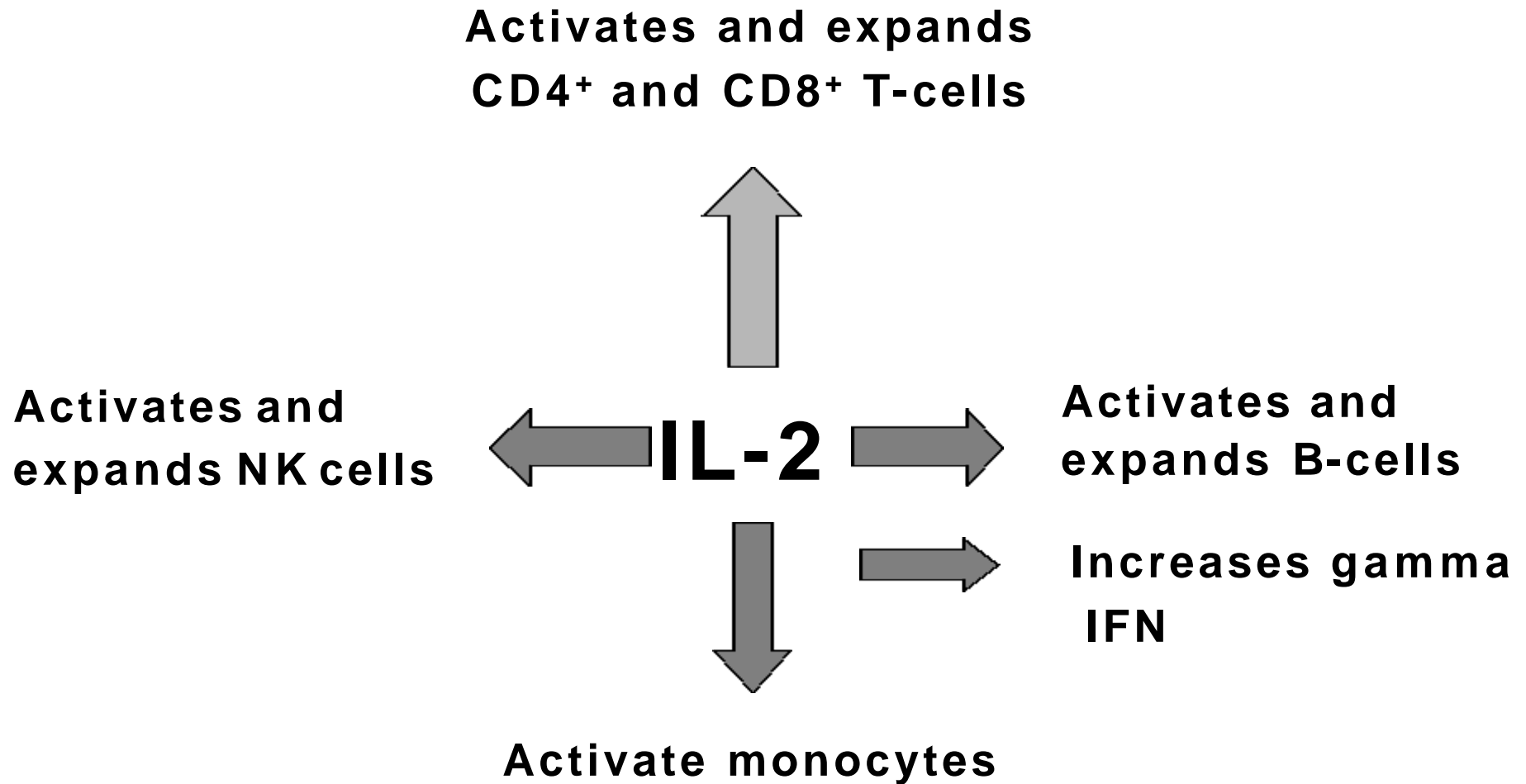
- Raisons théoriques: rôle de l'IL-2 dans le système immunitaire; infection VIH et production d'IL-2.
- Démonstration d'un effet favorable:
  - Biologique: augmentation des CD4  
amélioration des réponses spécifiques
  - Clinique: moindre progression clinique
- Tolérance satisfaisante
- Coût-efficace

# CONCLUSION

- La place de l'IL-2 dans l'infection VIH requiert des essais de phase 3 avec des points de mesure clinique
- Ce qui tombe bien puisque que les essais SILCAAT et ESPRIT sont en cours
- Réponses attendues: 2006 !

# IL-2: Role in the Immune System

---

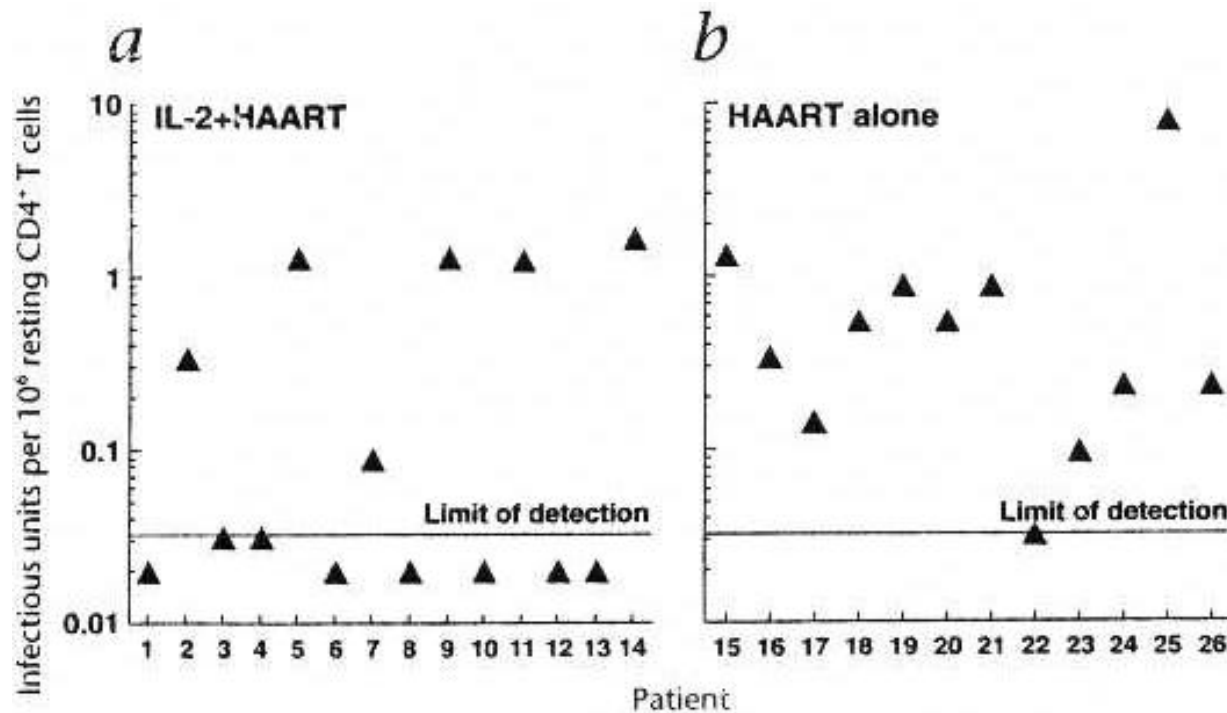


# EFFETS SECONDAIRES DE L'IL-2

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

anticipation possible; dose-dépendance

# Effets de l'IL-2 sur le pool de LT CD4 infectés de façon latente ?



**durée moyenne de traitement par IL-2 intermittent = 39 mois**

**durée moyenne de trithérapie avec IP = 20 mois**