

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/mm³)
 - ESPRIT (CD4 > 300/mm³)

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⁺ et CD8⁺
 - 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/mm³

- 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/mm³)

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/mm³

- 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/mm³

- Groupe IL-2:

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

- Groupe Contrôle:

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

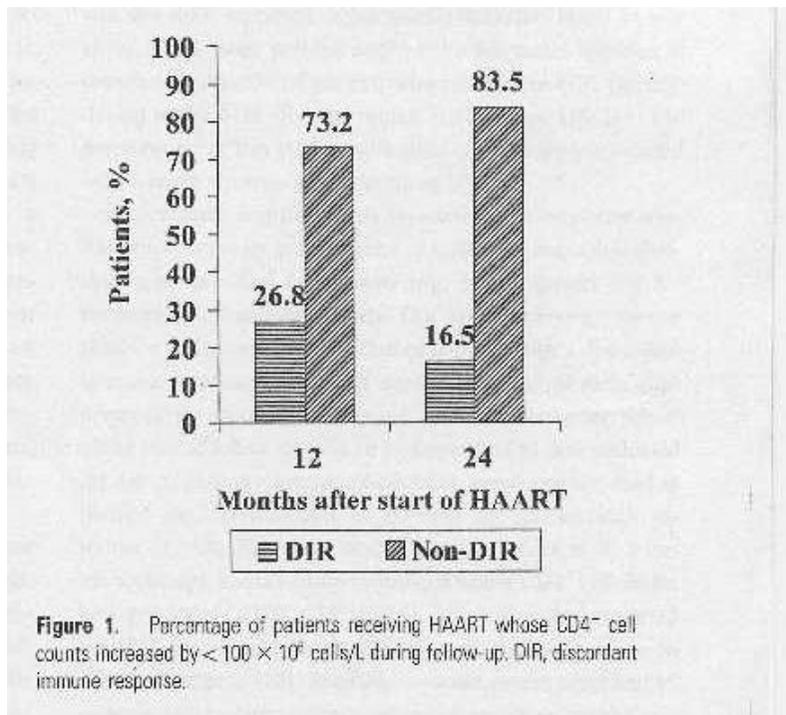
Essai ILSTIM: évolution des CD4 à S24 (contrôlée)

HAART > 6 mois, CV < 1000 copies/ml, CD4: 25-200/mm³

- Groupe IL-2:
AUCMB S0-S24 = 51/mm³
Médiane: 218/mm³ (J0:149)
- Groupe Contrôle:
AUCMB S0-S24 = 11/mm³
Médiane: 158/mm³ (J0:139)

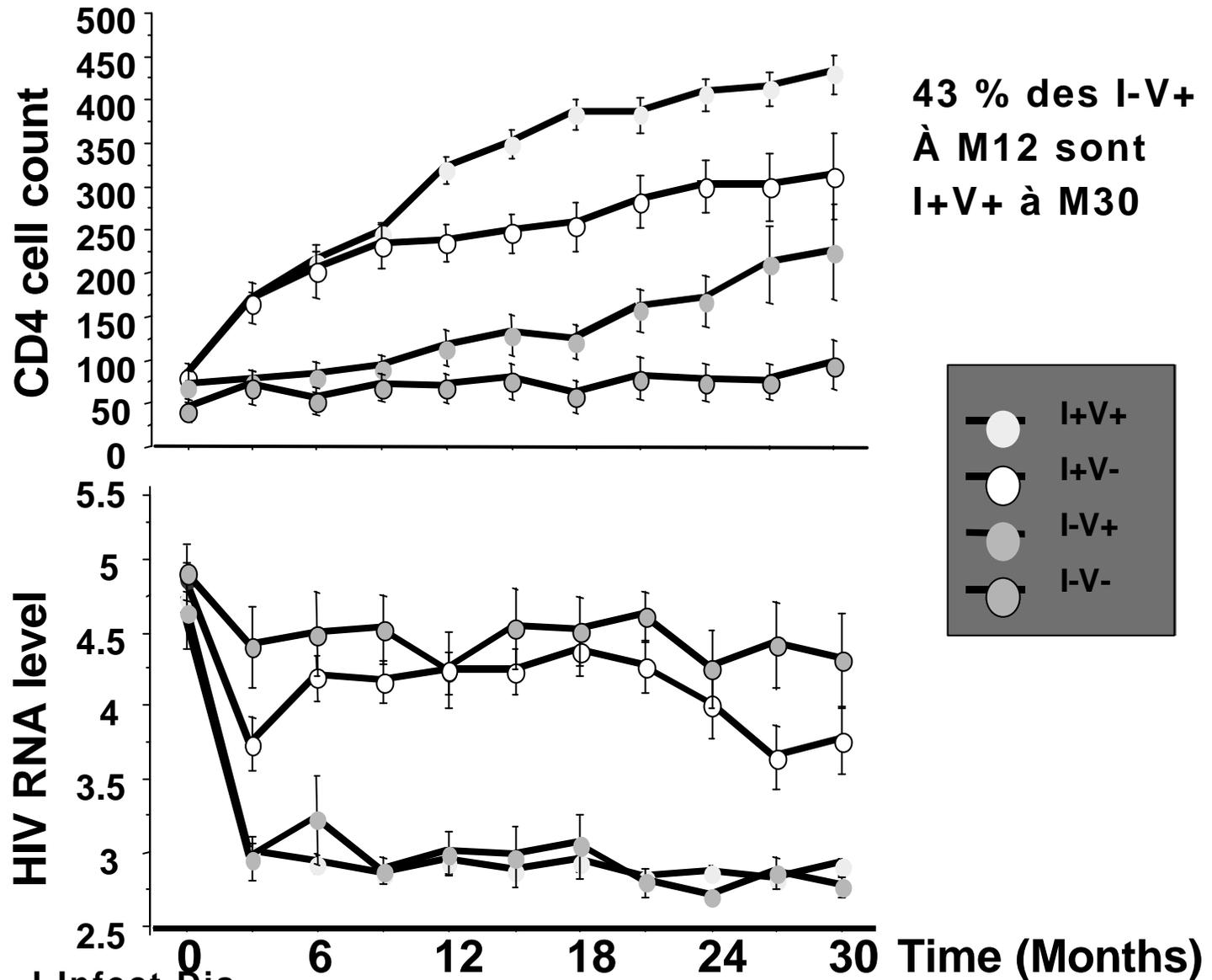
p < 0.0001

Evolution à long terme des patients faibles répondeurs immuno (CD4 < +100/mm³)



- 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

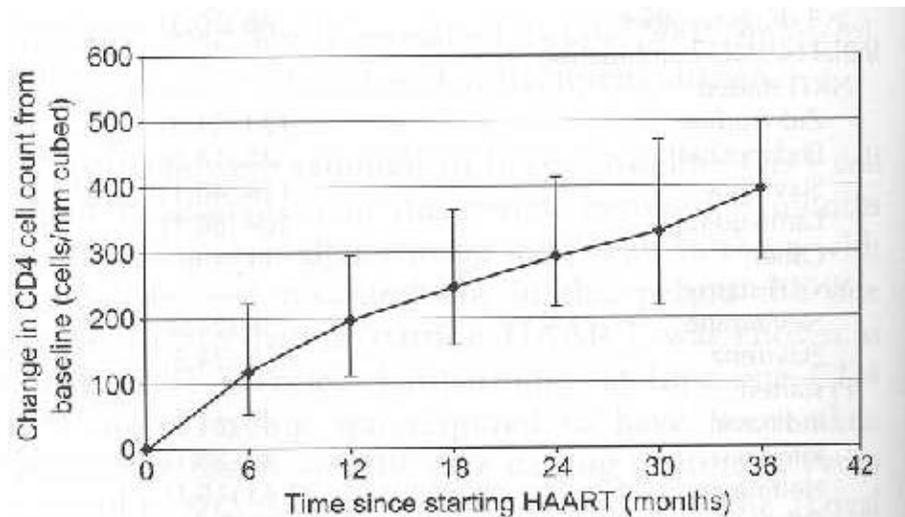


Fig. 2. Median (and interquartile) change in CD4 cell count after starting highly active antiretroviral therapy. HAART, Highly active antiretroviral therapy.

- 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.

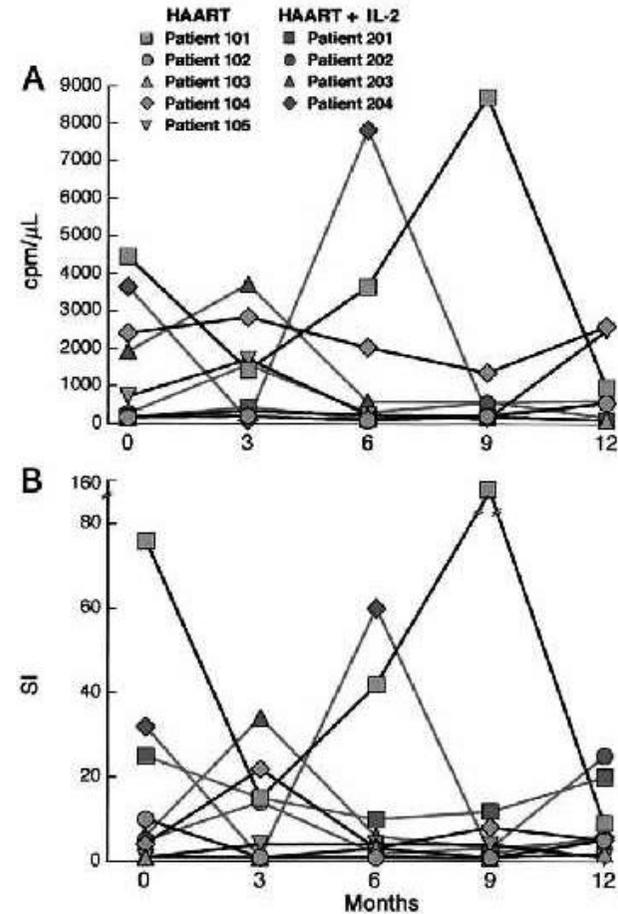
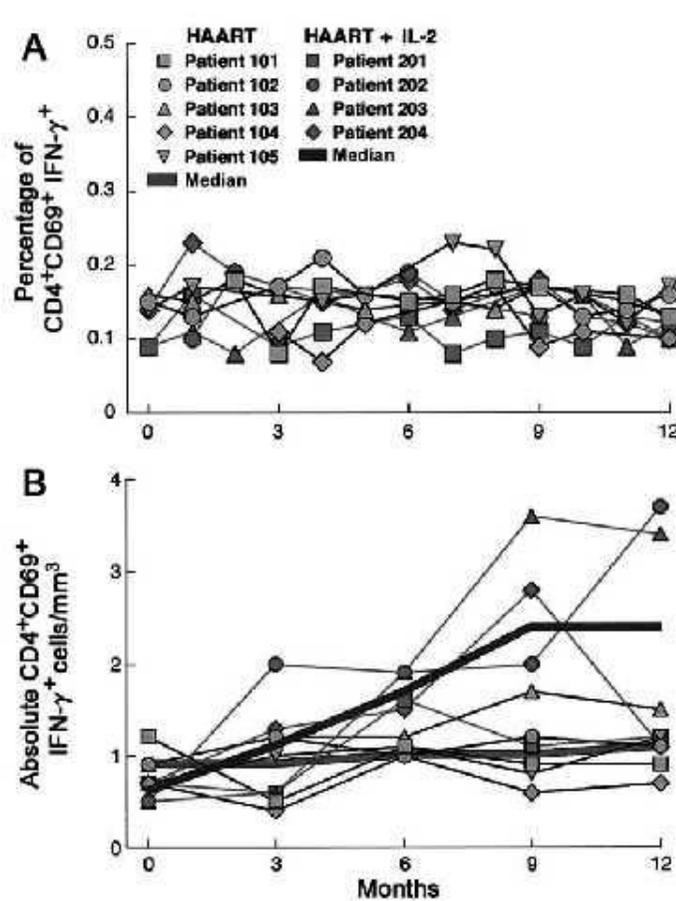
Clerici et al, AIDS, 2002

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

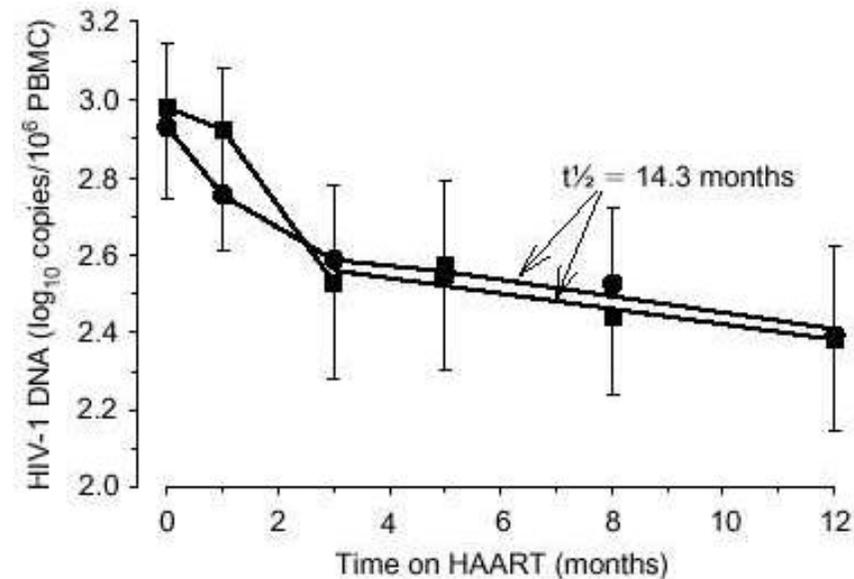
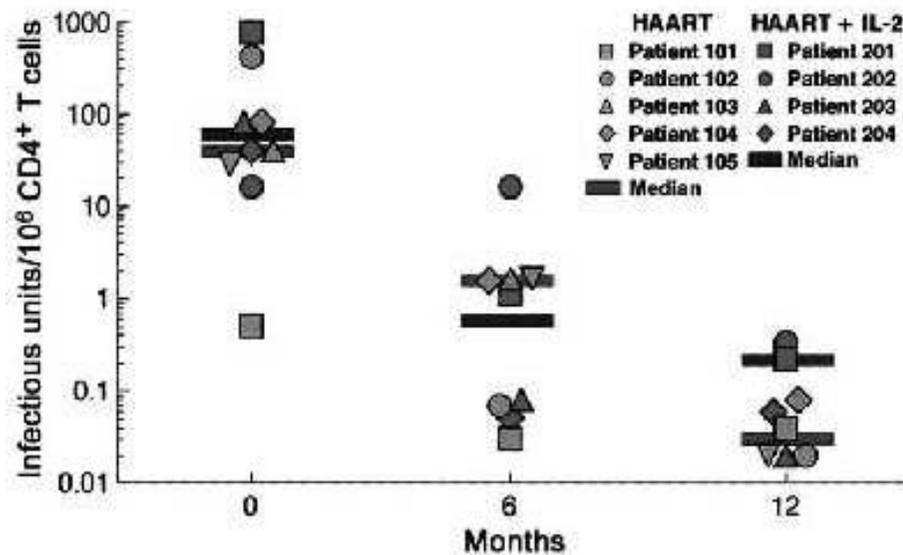
Effect of HAART vs HAART + IL-2 on CD4 HIV-specific immune responses



* Patients treated by HAART during recently acquired HIV infection

Dybul, JID 02

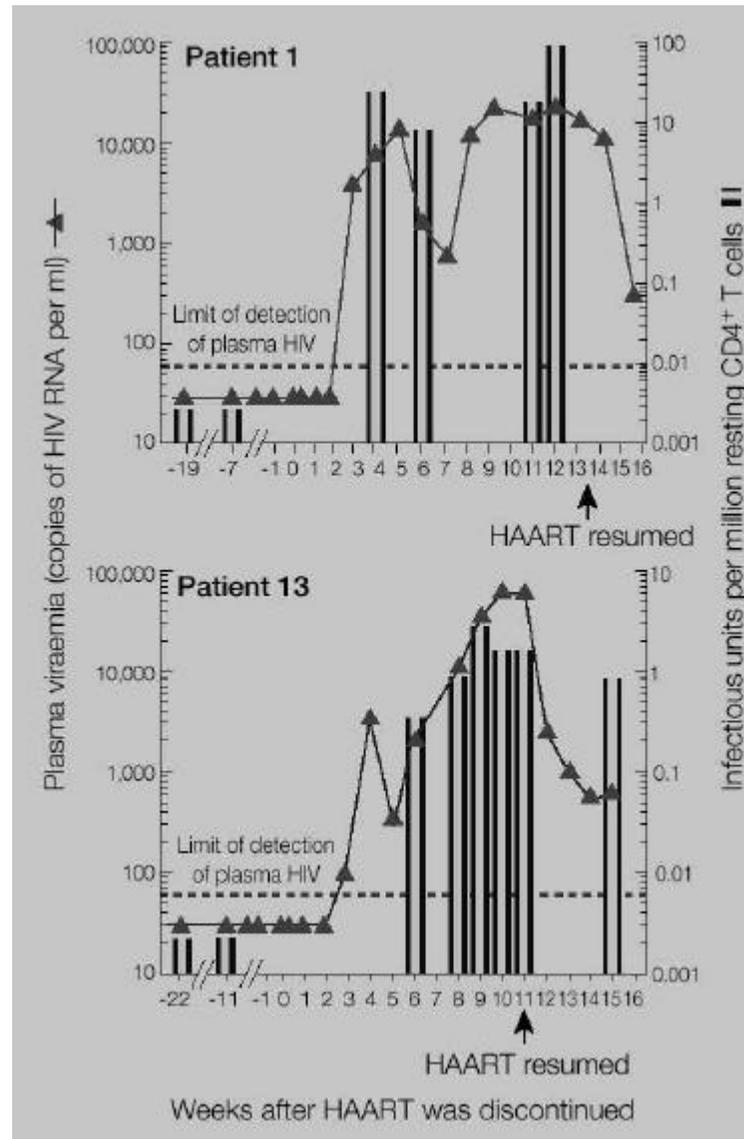
Lack of effect of IL-2 on productive and latent HIV infection



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



Chun et al, Nature 1999

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/mm³.

Evolution à long terme des patients faibles répondeurs immuno (CD4 < +100/mm³)

- 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/mm³ 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/mm³):
Données de l'Hôpital St Antoine**

- 17 patients Répondeurs Virologiques-Non (ou faibles)-Répondeurs Virologiques
- CD4 initiaux moy.: 63 [4-180] /mm³
- Durée de HAART: 28.8 [11-86] mois
- CD4 fin de suivi moy.: 155 [54-227]/mm³
- 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]

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

« 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/mm³.
- Evaluation de l'intérêt de l'IL-2 quand CD4 < 100/mm³ extrêmement limitée:
 - ILSTIM: N = 5 critères d'inclusion: 25-200/mm³
 - Marchetti: N = 2 (faibles répondeurs)
- Critères d' ATU de cohorte: «CD4 < 200/mm³... »

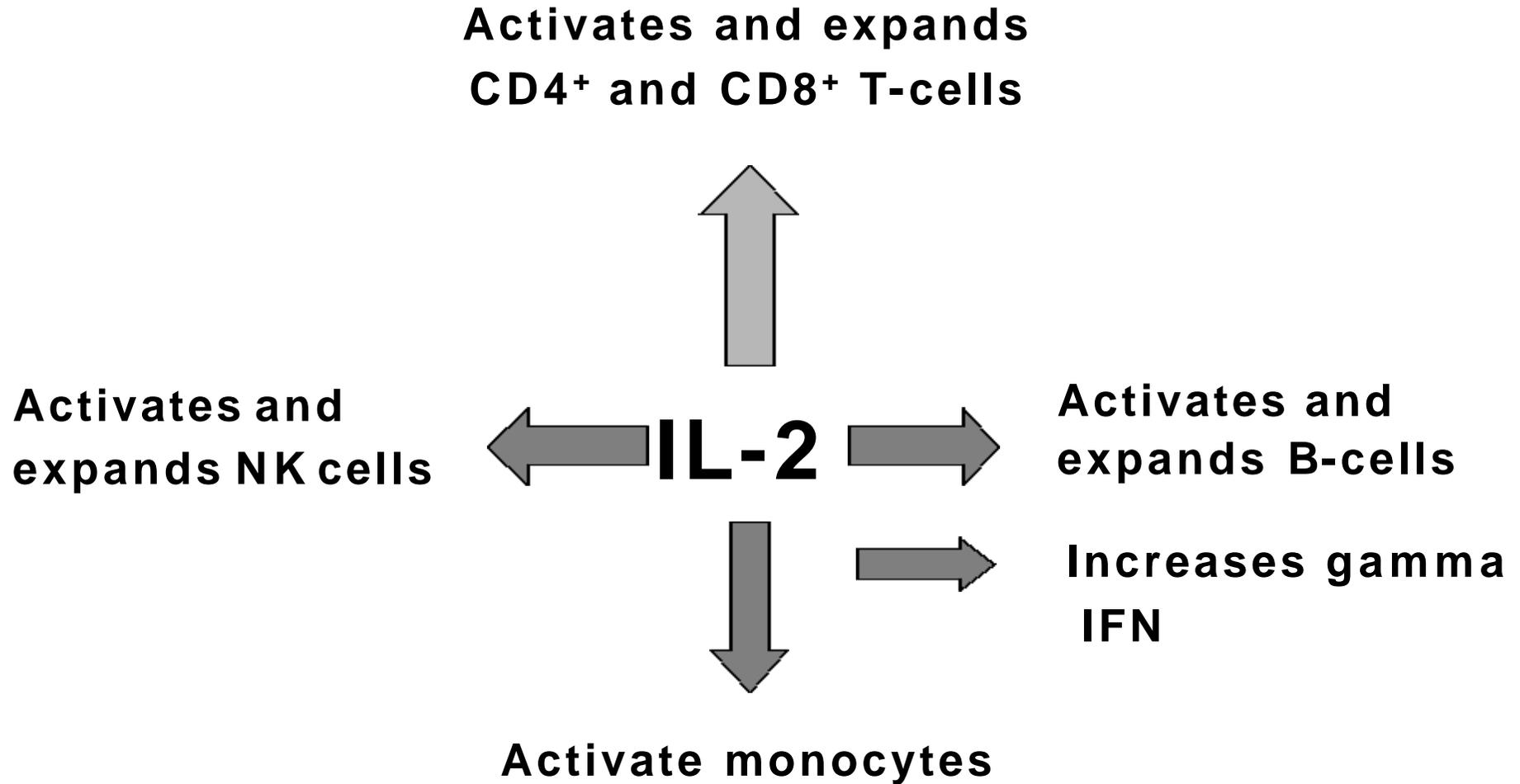
Raisons de prescrire de l'IL-2 en association avec HAART chez des patients non ou faible répondeurs CD4

- 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

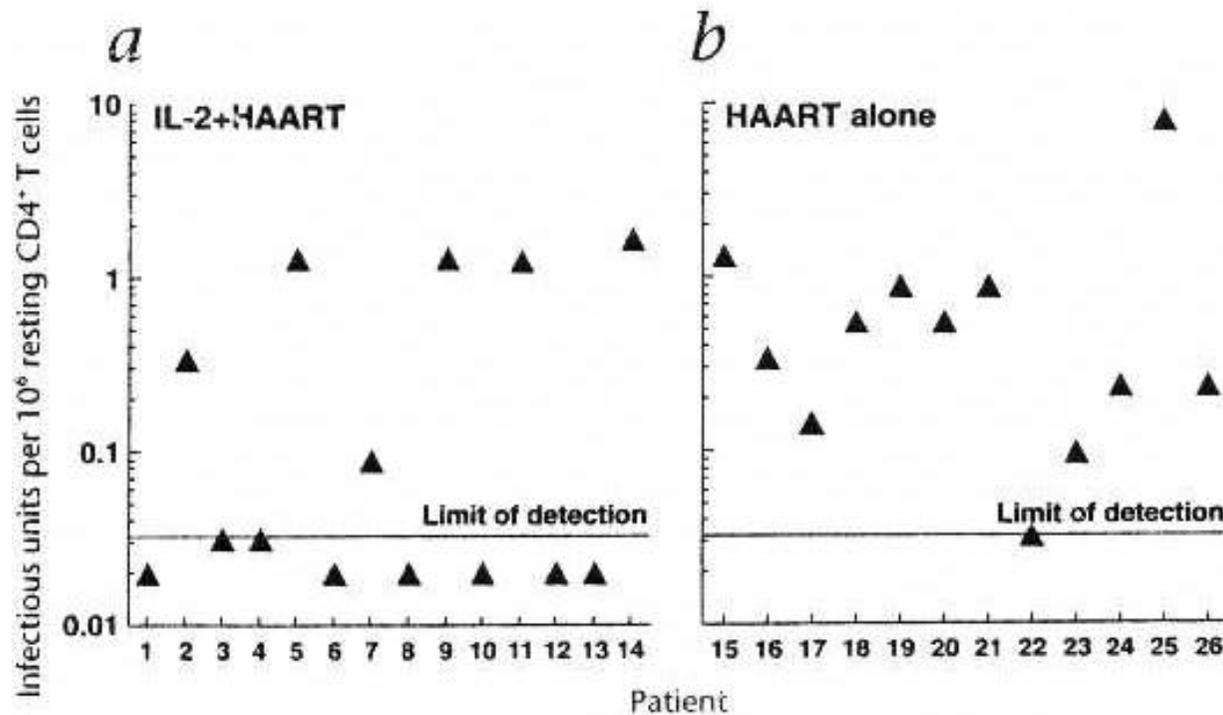


EFFETS SECONDAIRES DE L'IL-2

	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