

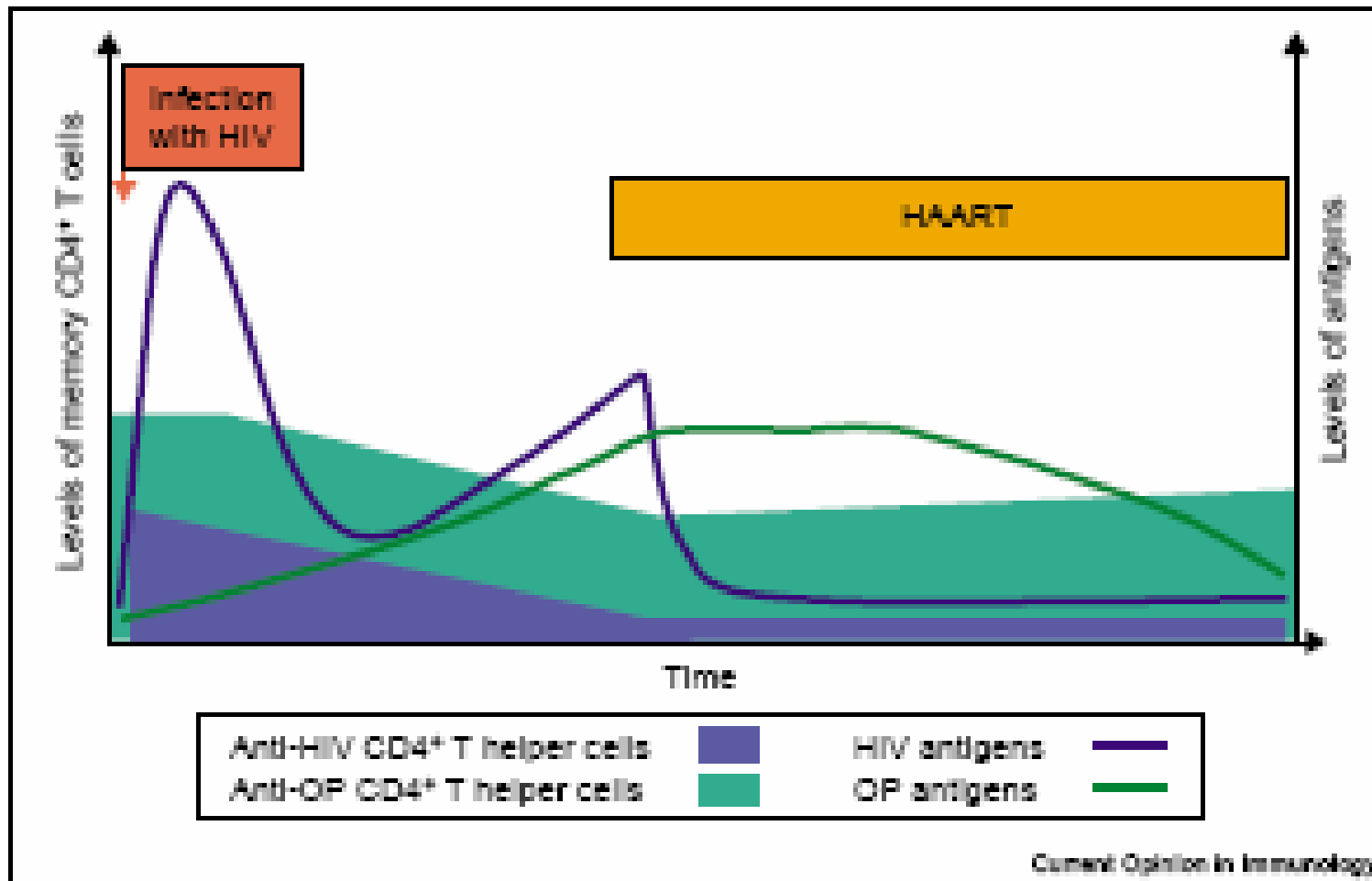
L'IL-2 dans le traitement de l'infection VIH en 2005

L. Héripret

CH d'Antibes-Juan les Pins



Reconstitution immunitaire sous HAART



Limites de HAART

- Persistance d'anomalies fonctionnelles particulièrement contre le VIH
- effets secondaires à court et long terme
- contraintes, observance
- apparition de mutations de résistance

Immunothérapie ??

- Equilibre

Situation Immuno-Viro
acceptable

tolérance ttt
toxicité, observance

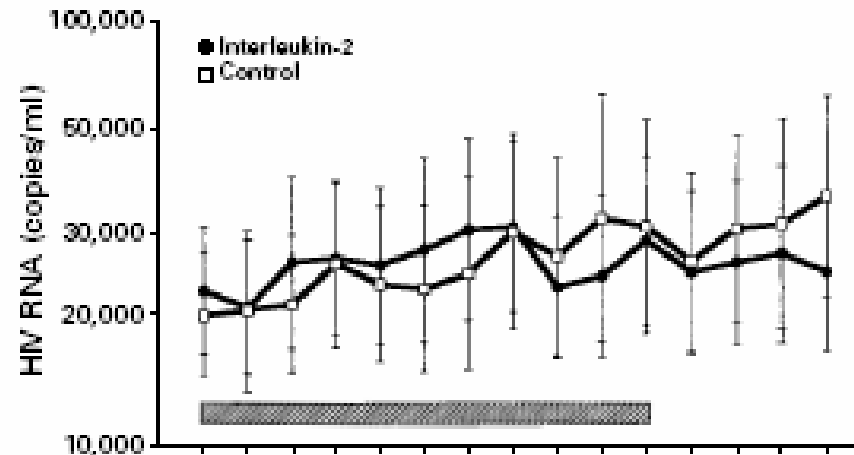
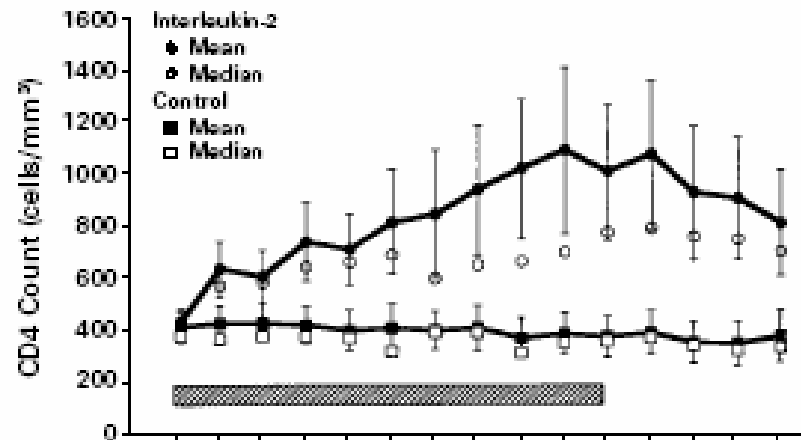
IL-2

- Régulation de l'immunité cellulaire et humorale
- activation et prolifération de CD4, CD8, NK
- activité cytotoxique des lymphocytes T
- augmentation IFN γ
- activation LAK
- différenciation Lymph B en plasmocytes

Protocoles thérapeutiques phase II et III

- Asymptomatiques >200 CD4 sous ART (Kovacs 1996)
- Asymptomatiques >200 CD4, sous ART (ANRS 048)
- Immunodépression sévère sous ART (CPCRA 059)
- Dissociation immunovirologique (ILSTIM)
- Primo-infection (Martinez-Marino AIDS 2004)
- Après vaccination spécifique (ANRS 094)
- Coinfectés VIH-VHC avant ttt VHC (ACTG A5088)

Patients asymptomatiques sous ART



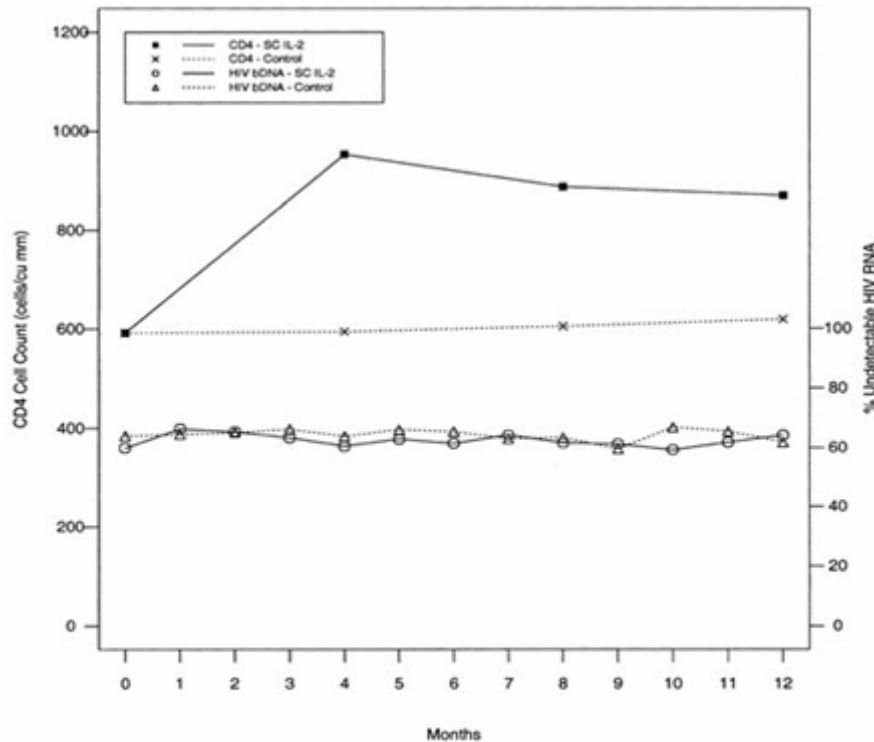
60 pts med CD4 400, CV 40 000

ART vs ART + IL2 18 MUI x5j IVC q 8 sem

Augmentation significative du taux de CD4 avec IL-2 IVC
sans modification de la réplication virale

Kovacs NEJM 1996

Patients asymptomatiques sous ART



ART, pas de HAART

511 pts randomisés

ART stable

CD4 > 300 (med 536)

CV < 50 chez 61%

3 cycles IL2 sc (4,5 ou 7,5 MUI)
puis entretien

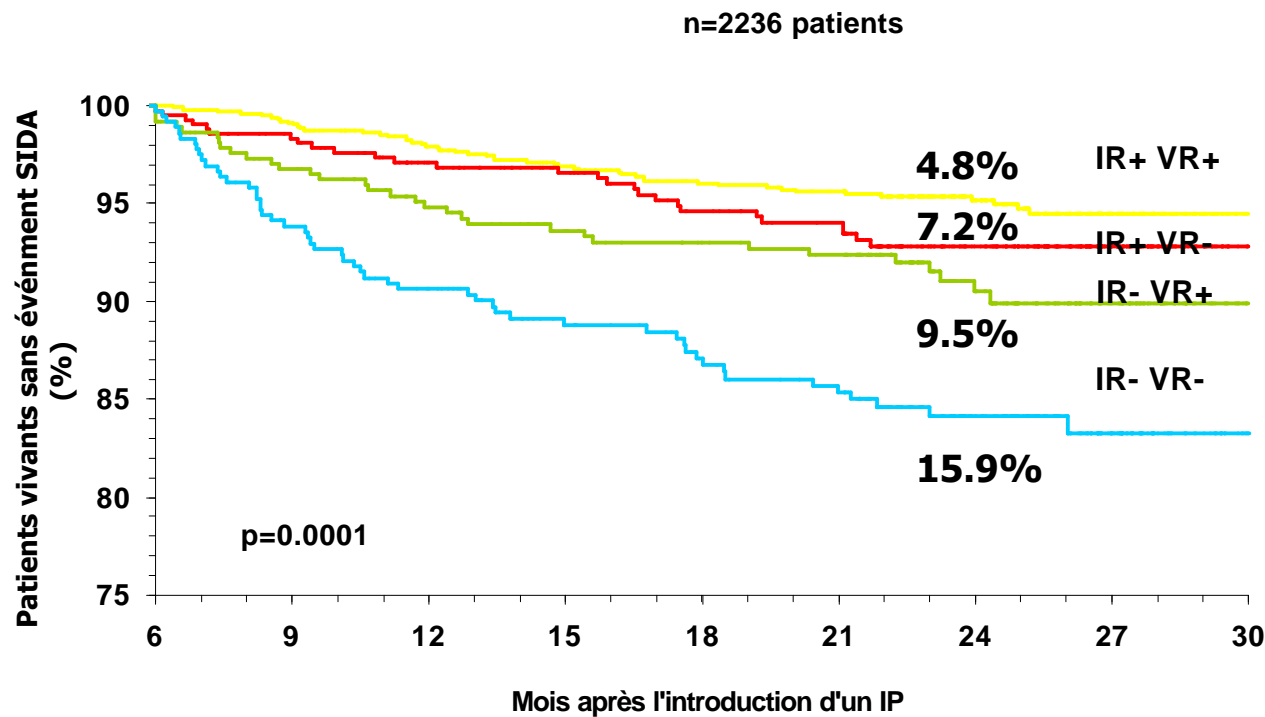
No. of Patients	0	4	8	12
SC IL-2:	255	238	232	240
Control:	253	238	232	230
Cum. IL-2: (in MIU)	0	113.2	152.5	163.8

Augmentation significative du taux de CD4 avec IL-2 sc
sans modification de la réplication virale

Markowitz et al, CPCRA 059, 2003

Dissociation immuno-virologique

Progression clinique / réponse initiale à HAART (M6)



Rétrospectif

DMI 2

2236 pts

Naïfs d'IP

CD4 med 150/mm³

CV med 5.54 log

30% stade C

M6

I+ >+50 CD4

V+ CV -1 log

L'échec immunitaire est prédictif d'une évolution vers le SIDA

Grabar, AIM 2002

Patients discordants sous HAART ILSTIM - ANRS 082

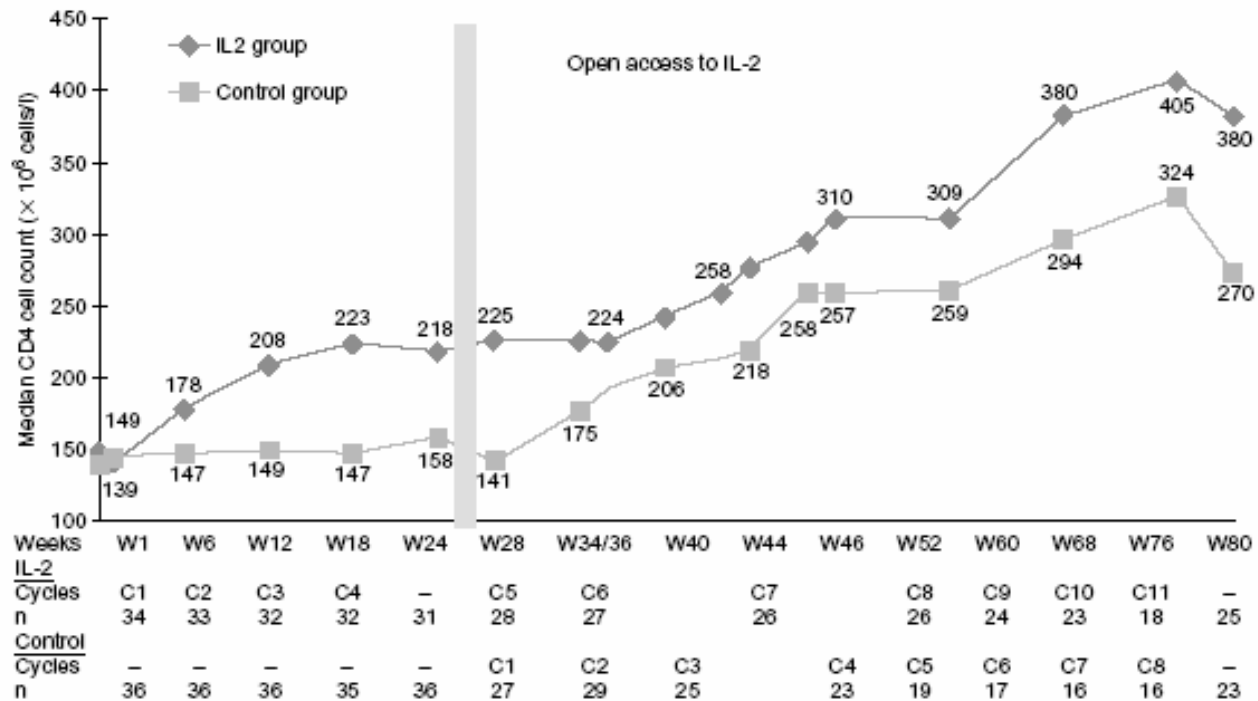


Fig. 1. Median change in CD4 cell count over 80 weeks of highly active antiretroviral therapy with or without concomitant interleukin-2 therapy.

72 pts I -V+
 CD4<200, HAART>6m, CV<1000 pdt 3m
 4.5 MUI x2/j 5j q 6sem

Katlama, AIDS 2002

IL-2 au cours de la primo-infection VIH

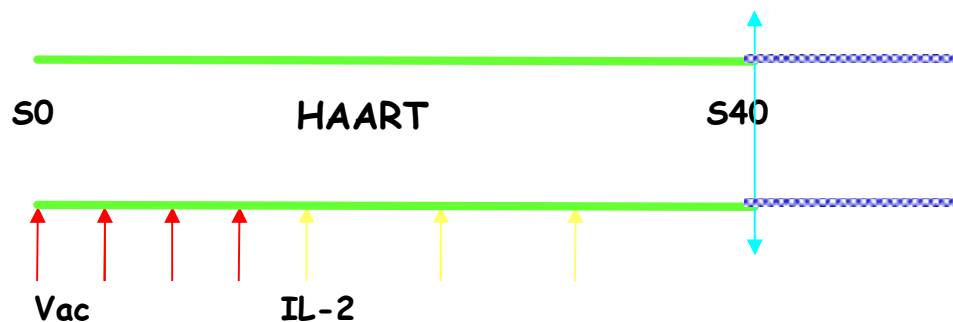
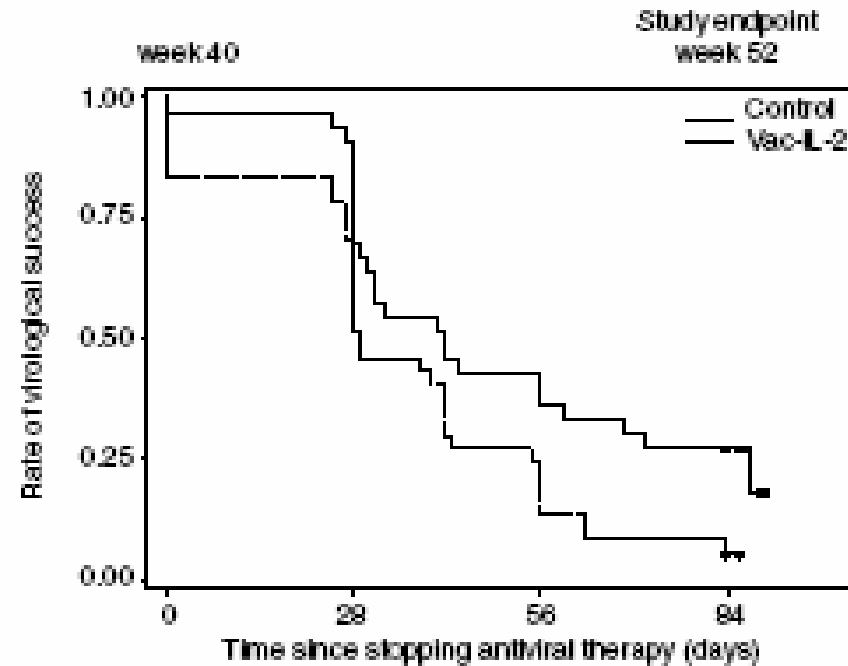
30 pts en primo-infection traités 48 semaines
21 HAART + IL-2
vs 9 HAART seul

sous IL-2

- augmentation significative des CD4 persistant 6 m après arrêt du ttt
- CV et CD8 identiques dans les 2 groupes
- Activité CD8 non cytotox anti VIH augmentée dans le bras IL-2

IL-2 et immunisation thérapeutique ANRS 094

Multicentrique randomisée
65 pts en succès
HAART vs HAART+Vac-IL-2
puis ITP
Reprise ttt en fct CV



S48: reprise ttt
si CV > 10 000

Levy, AIDS 2005

Restauration des fonctions lymphocytaires T in vitro- ANRS 079

- 148 pts asympto naïfs d 'IP
- HAART +/- IL2 sc 10 cycles
- CD4: +865 vs +262/mm3
- CV ns
- ↑CD4 naïfs et mémoire,
- ↑CD28+, CD25+, NK
- ↑ réponse Ag rappel

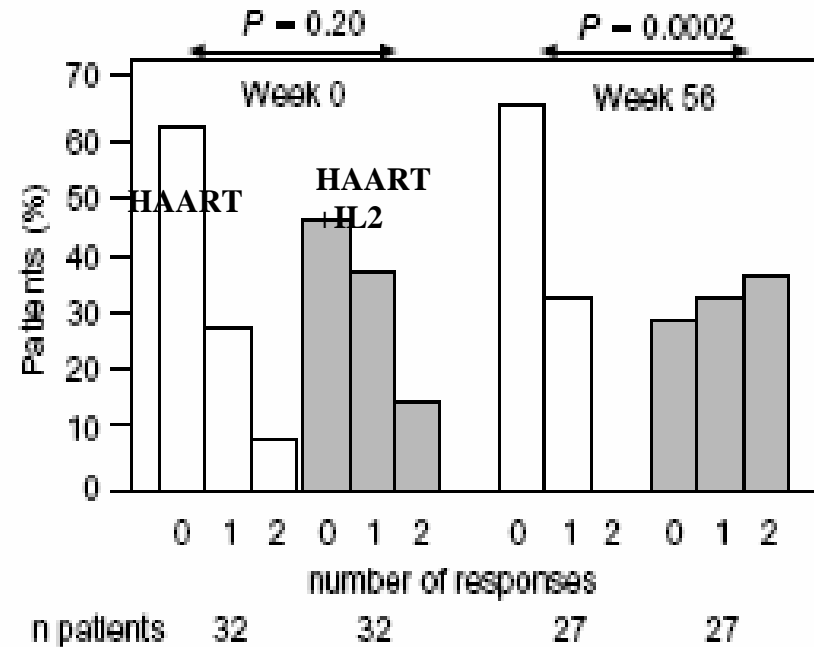
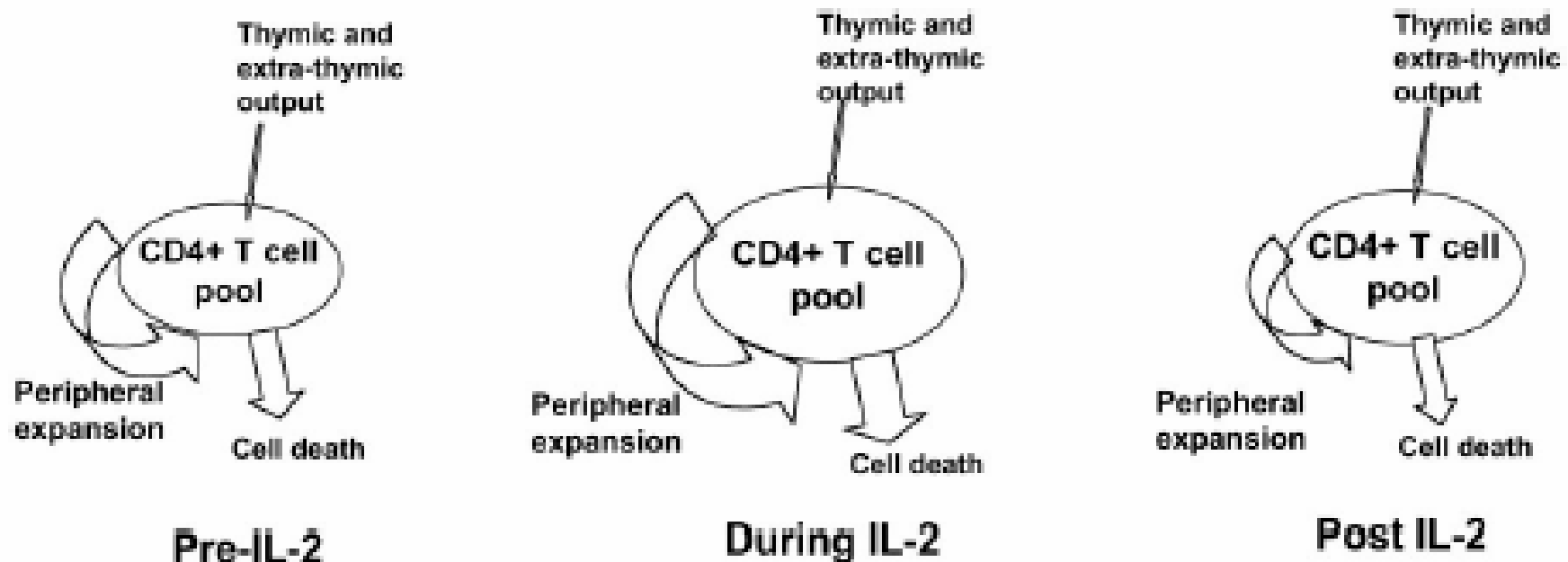


Fig. 4. Percentage of *in vitro* responders to recall antigens.

Augmentation de l'expansion périphérique des CD4 naïfs sous IL2



6 pts sous IL2 pdt 1 an

↑CD4 naïfs, ↓TREC: pas d'origine thymique

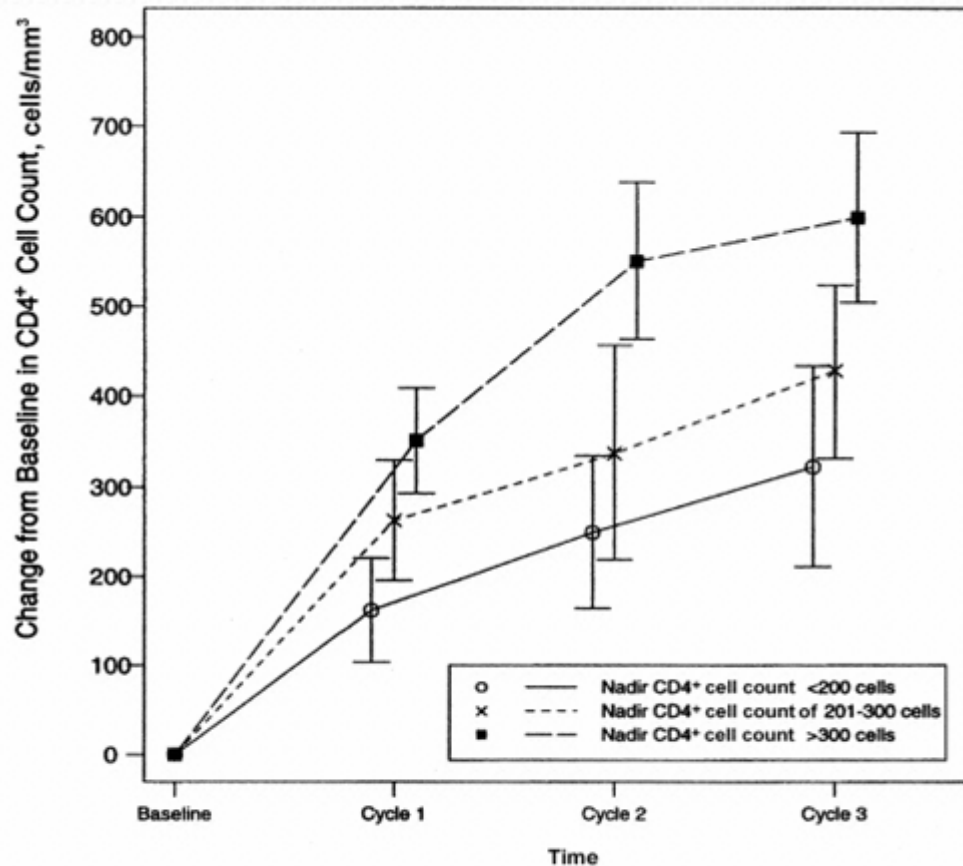
Incorporation BrdU et marquage Ki67: expansion périphérique

Natarajan, PNAS 2002

IL-2 et coinfection VIH-VHC

- IL-2 faible dose (1-2 MUI /j sc) sans ttt VHC :
Schlaak JAIDS 2002
 - pilote 7 pts
 - amélioration 7/7 foie ou CD4 (?)
 - 2/7 réponse viro VHC soutenue à M18 et 24
- IL-2 faible dose 12 S avant Peg IFN-RBV 48 S
 - pilote 23 pts Glebsy, ACTG A5088, JID2005
 - coinf, CD4>300/mm3
 - critère de jugement: arrêt ttt
 - 17 pts (73%) arrêtent le ttt avant M60, dt 6 (26%) avant S24
 - 4 réponses soutenues (17%)

Facteurs prédictifs de réponse à l'IL-2



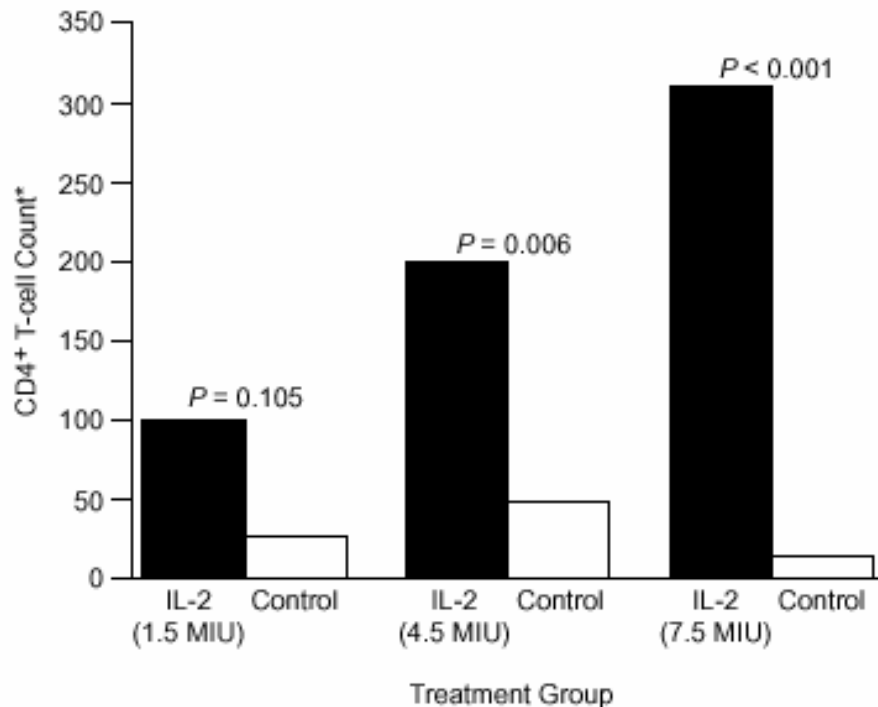
No. of Patients	Baseline	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
<200 cells:	48	47	44	48
201-300 cells:	53	53	51	53
>300 cells:	94	90	89	94

- CD4 initiaux élevés
- nadir CD4 élevé
- dose d'IL-2
- nombre de cycles d'IL-2

L'efficacité d'IL-2 est dose dépendante

Dose / cycle

Meta-analyse de 3 études randomisées: 218 pts

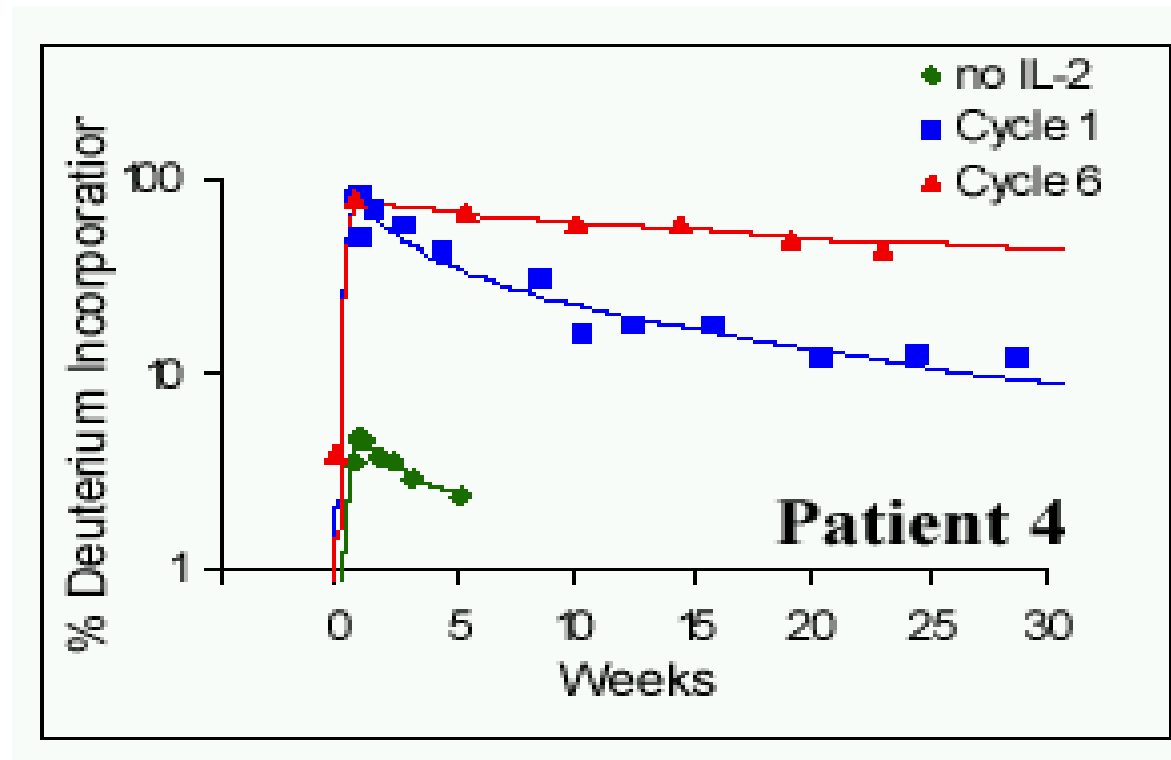


CD4 > 350, (moy 551,
Nadir 342/mm³)
ART
3 cycles en 6 mois,
scx2/j

Résultats à M6

Arduino, 2004

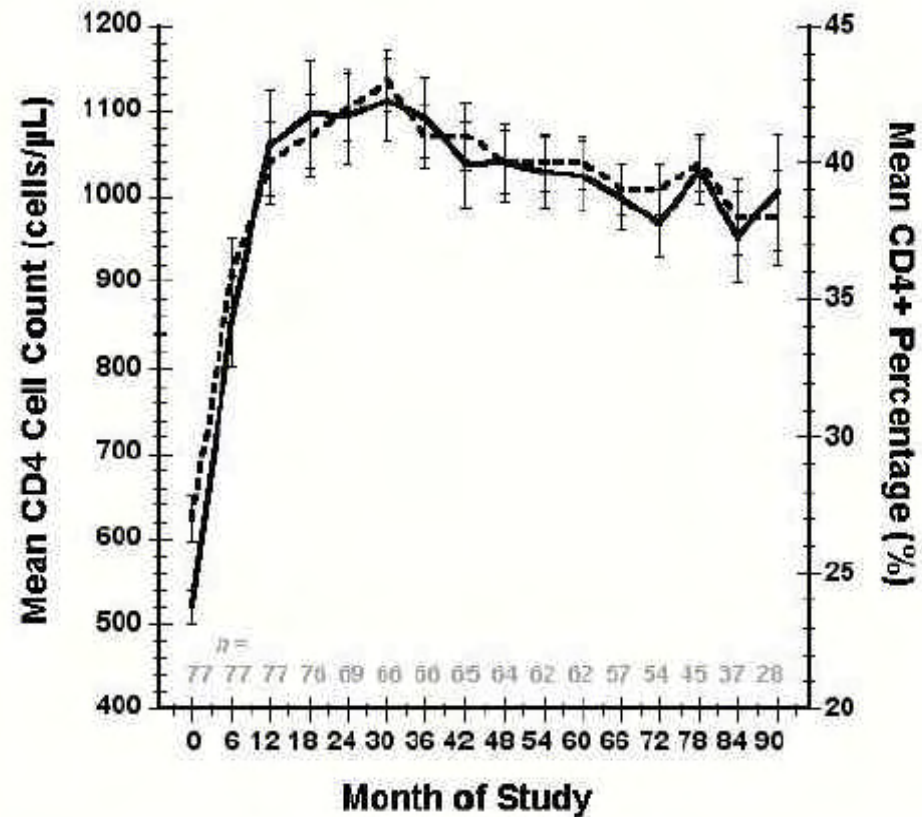
Importance du nombre de cycles



Survie des cellules T CD4 induites par IL-2
directement liée au nombre de cycles reçus

Traitement d'entretien

- Maintien à long-terme d'une réponse sous IL-2
- Prospective monocentrique
- 77 pts
- Suivi médian : 5,9 ans
- Nombre de cycles reçus par patient : moy 10, med 9
- Intervalle entre les cycles d'entretien: moy 39 mois, med 35m



Farel et al, Blood 2003

Bénéfice clinique de l'IL-2 non encore démontré

Evénements SIDA avec ou sans IL-2

<u>Diagnostic</u>	HAART (n=52)	HAART+CIV (n=54)	HAART+SC (n=55)
SIDA			
Candidose Oro-œsophagienne	1	0	0
Lymphome de Burkitt's	1	0	0
Sarcome de Kaposi	2	0	1
Pneumocystose	1	0	0
Total SIDA	5	0 (p=0.026)	1 (p=0.11)
Evénements associés au SIDA			
Leucoplasie (?)	1	1	0
Herpes Zoster récurrente	0	1	0
Candidose Oral	0	2	2
Total	6	4 (p=0.52)	3 (p=0.31)

Phase II , ouverte, randomisée
CD4 50-350/mm³ , naïfs d'IP

Manque de puissance...

ACTG 328

Recommandations actuelles

- ATU de cohorte
- Dissociation Immuno-Viro: $CD4 < 200/mm^3$ malgré CV contrôlée sous HAART > 6 mois
- Doses: 4.5 MUx2/j sc pdt 5 j, toutes les 6 semaines pendant 4 cures puis/8 sem
- >4 à 6 cures
- ttt d'entretien ?

Bénéfice clinique de l'IL-2 ?

Essais internationaux:

- SILCAAT: 1975 pts <300 CD4/mm³ suivis 6-7 ans
- ESPRIT: 4150 pts >300 CD4/mm³ suivis entre 4 et 6 ans
- Analyse de la morbidité/mortalité
- Inclusions terminées depuis 2003, résultats 2008

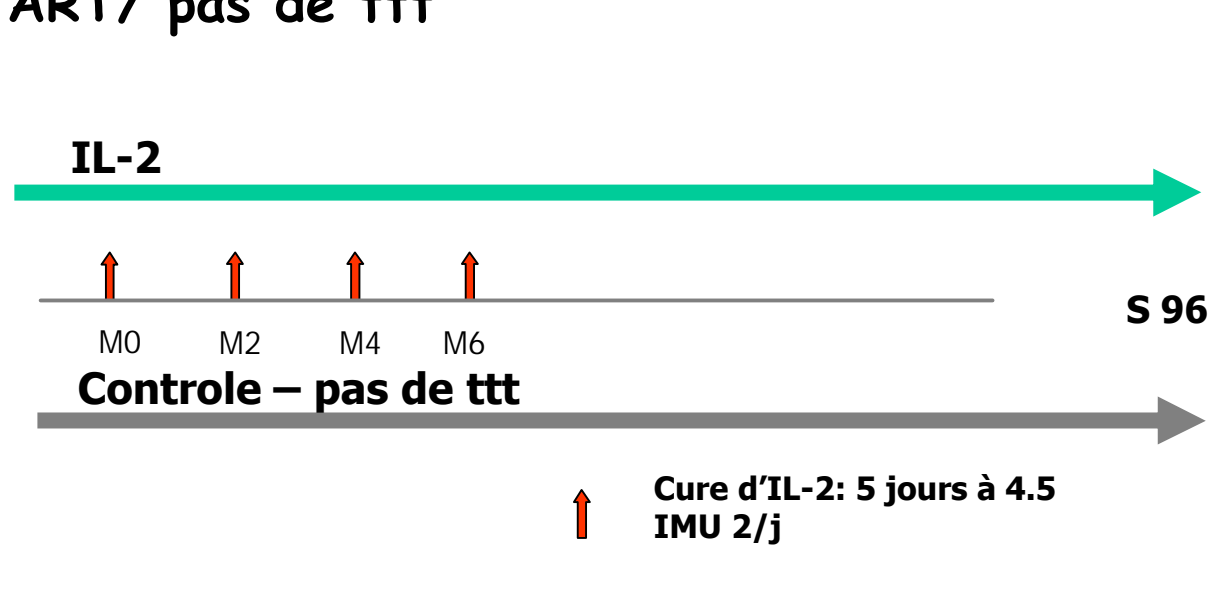
Essais de stratégie ANRS

- Naïfs : Interstart, ANRS 119
- Prétraités en succès : I liade, ANRS 118
- Multiéchecs : Étoile, ANRS 123

anRS) ANRS 119 - INTERSTART

IL2 chez le naïf pour retarder HAART

140 pts, Naïfs
entre 300 et 500 CD4
IL2 sans ART/ pas de ttt



Succès : maintien de $CD4 = 300 /mm^3$ en l'absence de traitement anti-rétroviral et d'événement classant SIDA.

IL2 avant ITP

- 140 patients prétraités en succès immunovirologique
- HAART > 12 mois, stable depuis 3 mois
- CD4 > 500 cellules/mm³ et Nadir > 200 /mm³
- CV VIH indétectable

- HAART + 3 cures d'IL2 sc 6 MUI x2/j X5j q 8 sem
- vs HAART
 - puis ITP 12 mois
- évaluation 12 m après arrêt

ANRS 123 - ETOILE

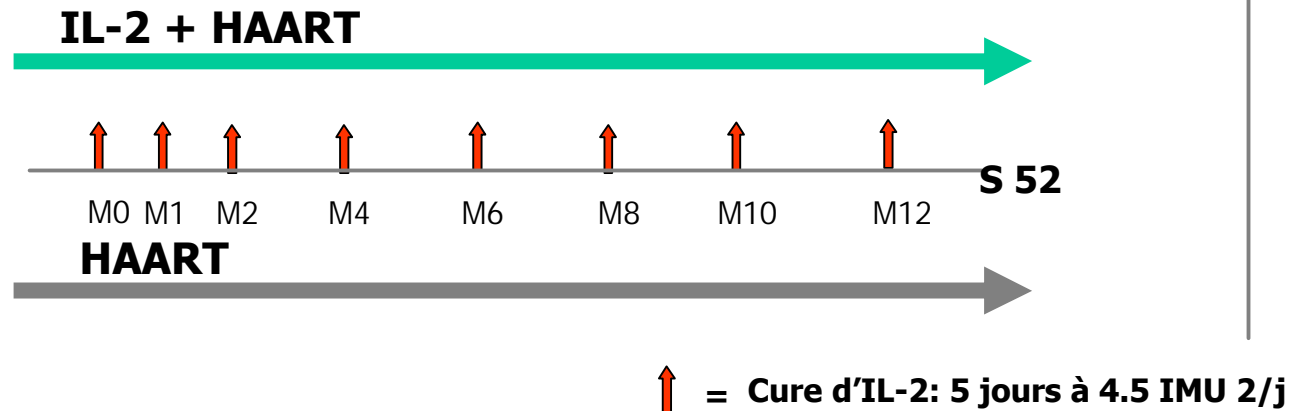
IL2 en échec immuno-virologique

100 pts multitraités

échec immunovirologique: $CD4 < 200$, $CV > 4 \log$, géno multi R

HAART avec T20 vs HAART avec T20 + IL2

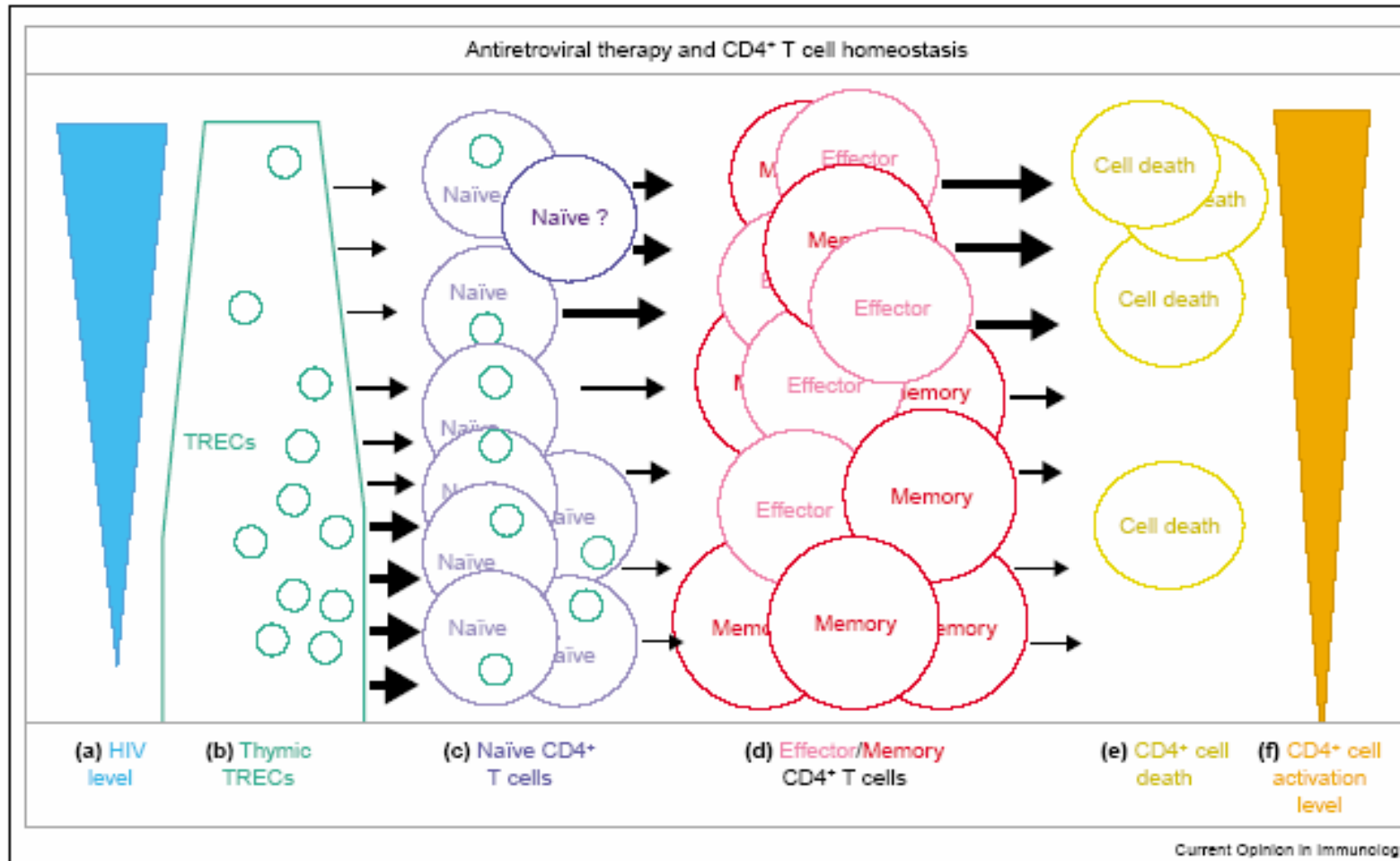
Evaluation à 52 semaines



Conclusion

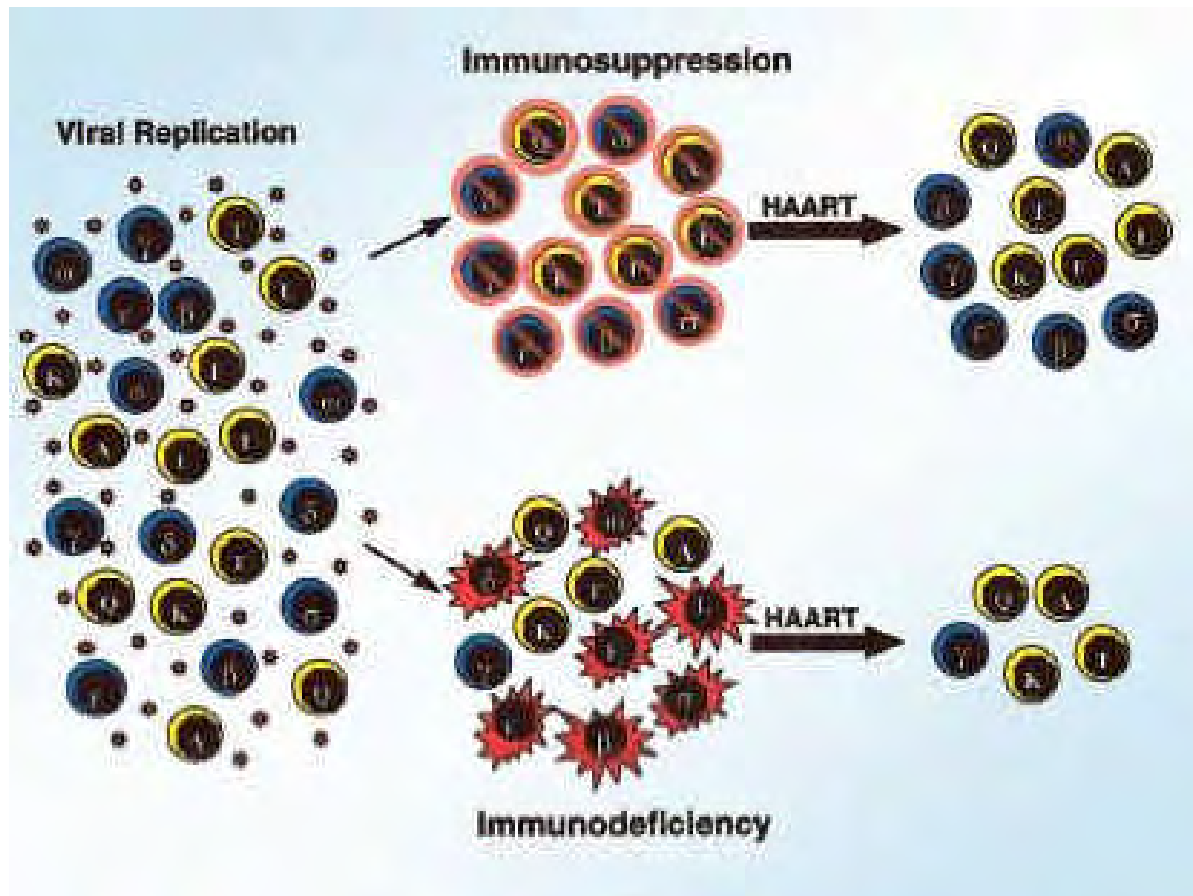
- L'IL-2 permet une augmentation des lymphocytes CD4 sans effet sur la charge virale
- Son bénéfice clinique reste à démontrer: résultats des essais internationaux en 2008
- Des essais de stratégie ANRS sont en cours . Place à trouver: quelles situations, quelles associations ?
- Hors des essais, respect des recommandations et des doses, intérêt du ttt d'entretien

Reconstitution immunitaire sous HAART



Carcelain COI 2001

Intérêt de l'immunothérapie



Quelles armes ?

- Cytokines
- Immunomodulateurs
- Immunosuppresseurs
- immunité anti VIH
- Vaccins thérapeutiques