

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⁺ : 47%
 - ❖ Hépatites virales chroniques B et/ou C : 11%
 - ❖ Cancers non liés au SIDA : 11%

Quels mécanismes / Quelles thérapeutiques ?

- Excès d'activation immune
 - Prédictive d'une évolution clinique, de la constitution de la lymphopénie T CD4⁺, d'une rechute viro-immunologique
 - Cyclosporine / Stéroïdes / Thalidomide
- Excès de perte lymphocytaire
 - Excès d'apoptose associée à l'altération quantitative des lymphocytes T CD4⁺, 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

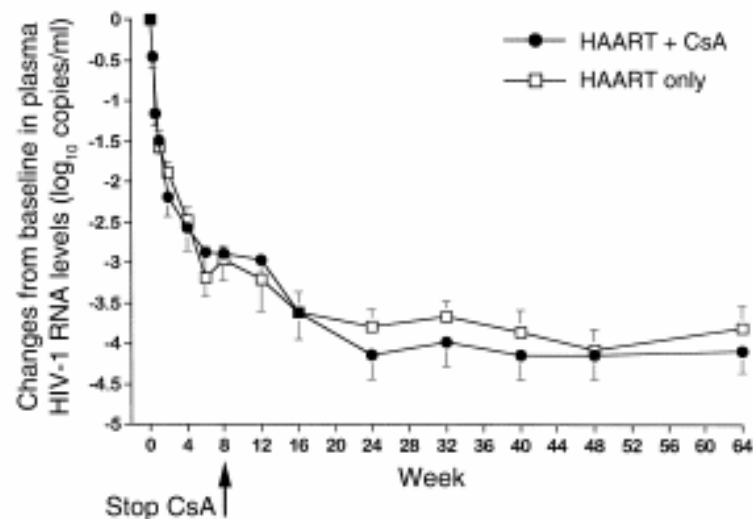
- + *G.P. Rizzardì et al, J Clin Invest 2002*
 - ⊗ Impact viro-immunologique primo-infection HAART *versus* cyclosporine + HAART durant 8S
 - ⊗ Évaluation réactivité immune jusqu'à S48
 - ⊗ Activité CD8 anti-VIH spécifique par tétramère HLA

Table 1

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

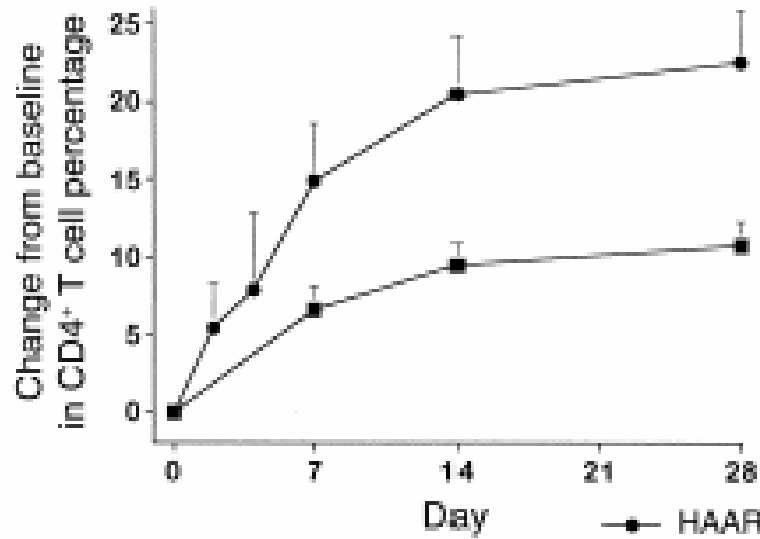
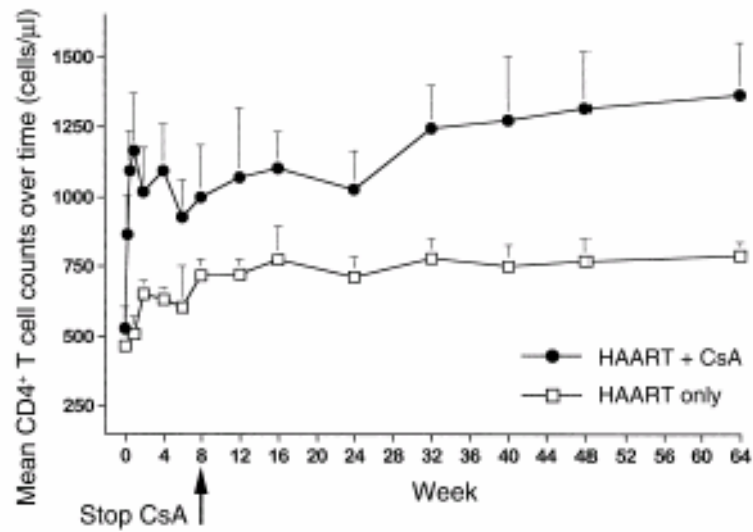
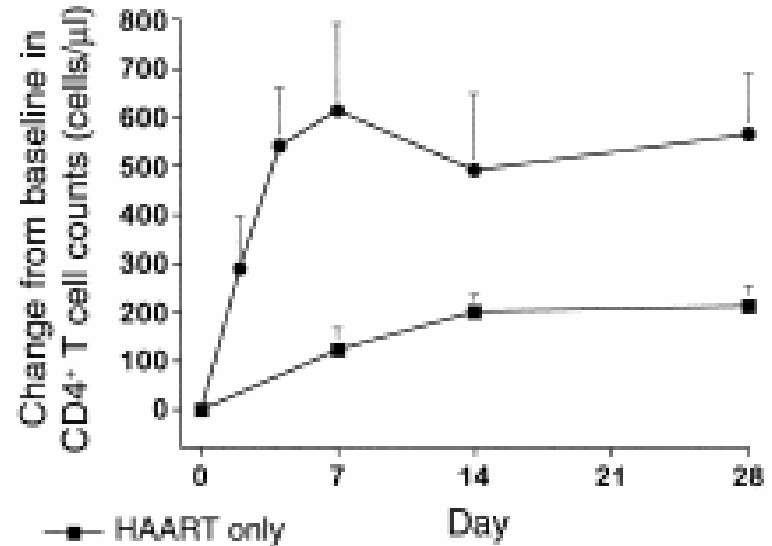
	CsA + HAART cohort (n = 9)		HAART only cohort (n = 29)		P value
	Mean ± SEM	Range	Mean ± SEM	Range	
Age (years)	34.6 ± 3.8	20–53	36.1 ± 1.9	20–61	0.71
ΔBaseline-infection ^A (weeks)	7.3 ± 0.7	4–10	7.2 ± 0.6	3–16	0.92
ΔBaseline-onset PHI symptoms (days) ^B	26 ± 5	7–64	32 ± 5	7–107	0.49
CD4 ⁺ T cell count (cells/μl)	527 ± 77	231–856	464 ± 47	55–1122	0.50
Percentage of CD4 ⁺ 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 ₁₀ copies/ml)	5.84 ± 0.3	4.65–7.42	5.81 ± 0.16	4.18–7.76	0.93

^AΔ Baseline-infection denotes the distance in weeks between the date of initiation of antiretroviral therapy and the estimated date of infection. ^BΔ 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 log₁₀ copies/ml.

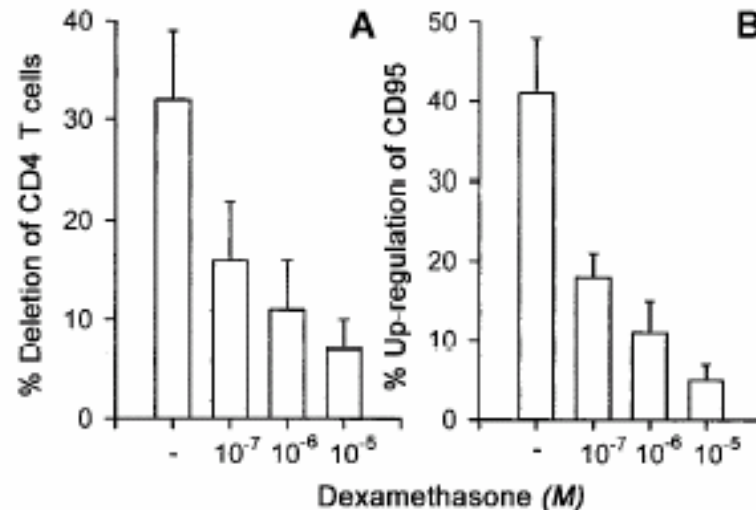
G.P. Rizzardì et al, J Clin Invest 2002

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

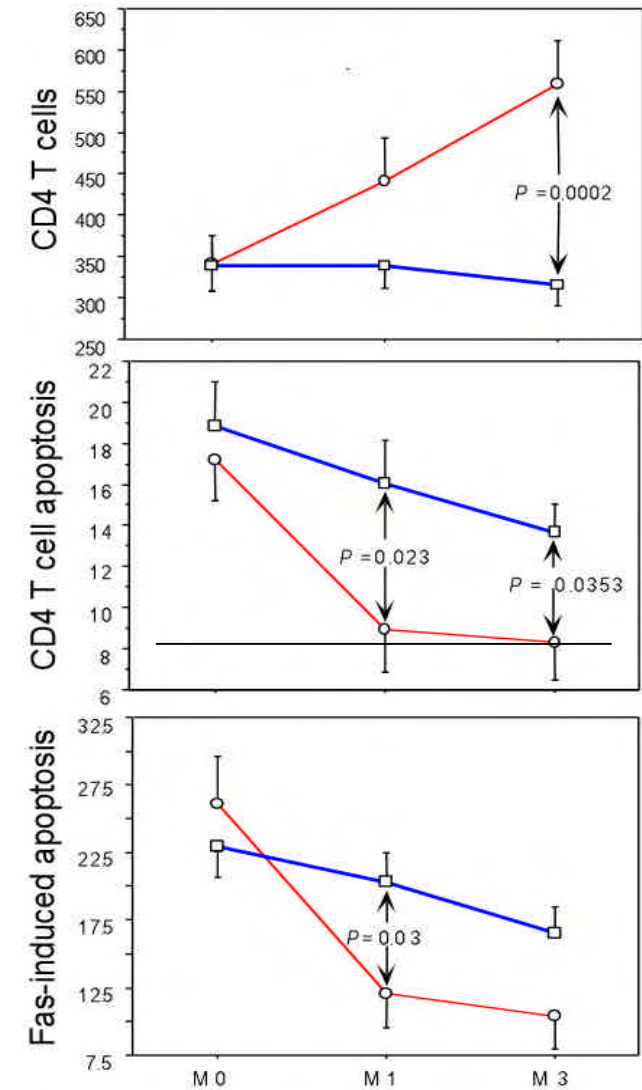
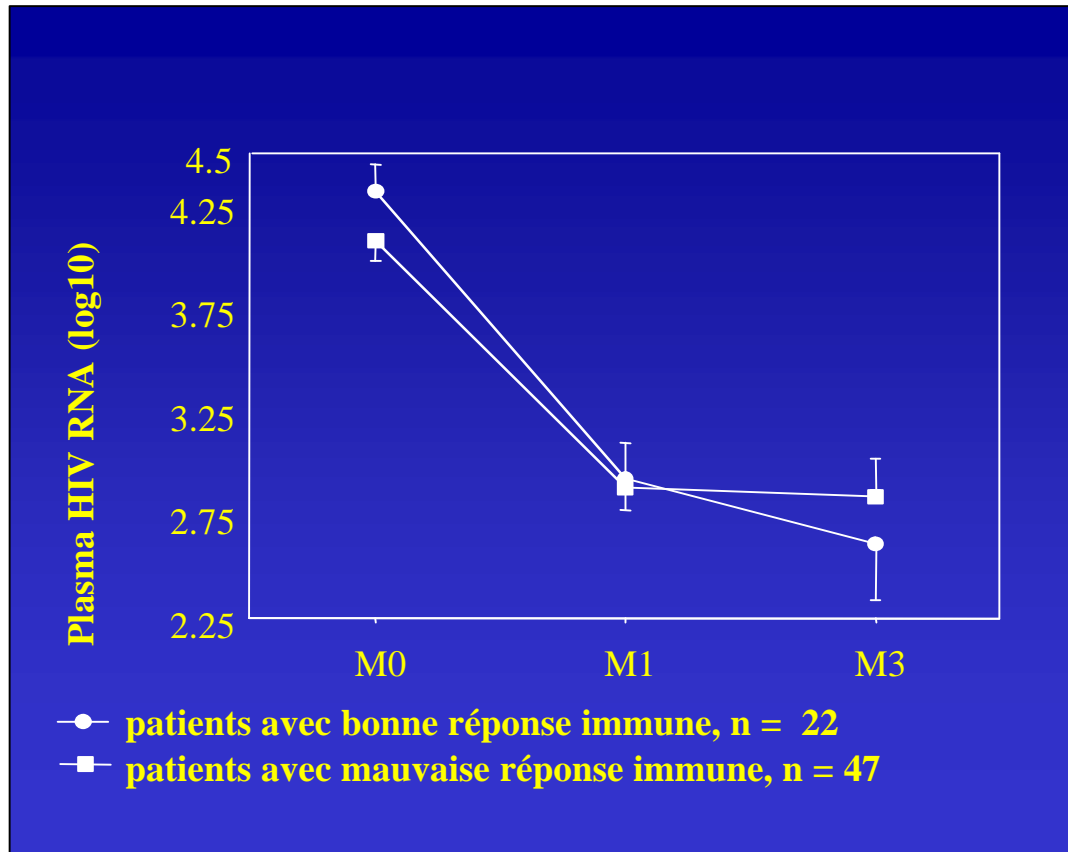


- Quelques travaux, à l'aire des polythérapies efficaces :
 - non délétère mais sans impact favorable sur la lymphopénie T CD4⁺

Thalidomide

- Effets immunomodulateurs:
 - Anti-TNF- α , anti-IFN- γ , 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 ± 114 [-60 - +337]
 - Augmentation T CD8 : 164 ± 569 [-372 - +1585]

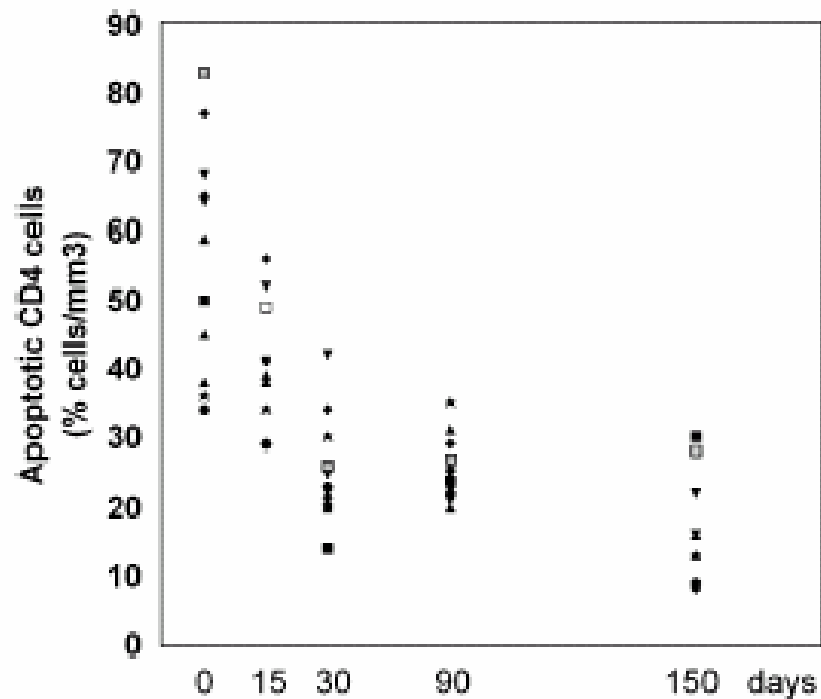


Fig 1. Percentage of CD4 cells undergoing apoptosis before and after 15, 30, 90, and 150 days of L-carnitine treatment (each patient is indicated by a code). The apoptotic CD4 cells were analyzed by flow cytometry after 7-AAD as described in Materials and Methods. (■) 2000; (◆) 5419; (▲) 5716; (▲) 5762;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

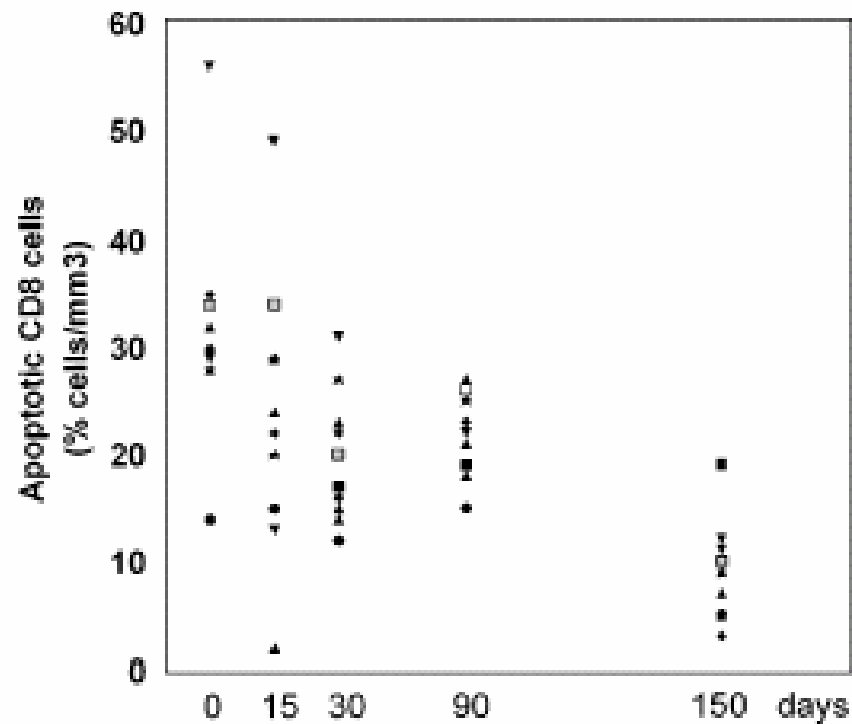


Fig 2. Percentage of CD8 cells undergoing apoptosis before and after L-carnitine treatment (each patient is indicated by a code). The apoptotic CD8 cells were analyzed by flow cytometry after 7-AAD as described in Materials and Methods. The symbols are the same as those in Fig 1.

Apoptose chez 37 patients en dissociation viro-immunologique

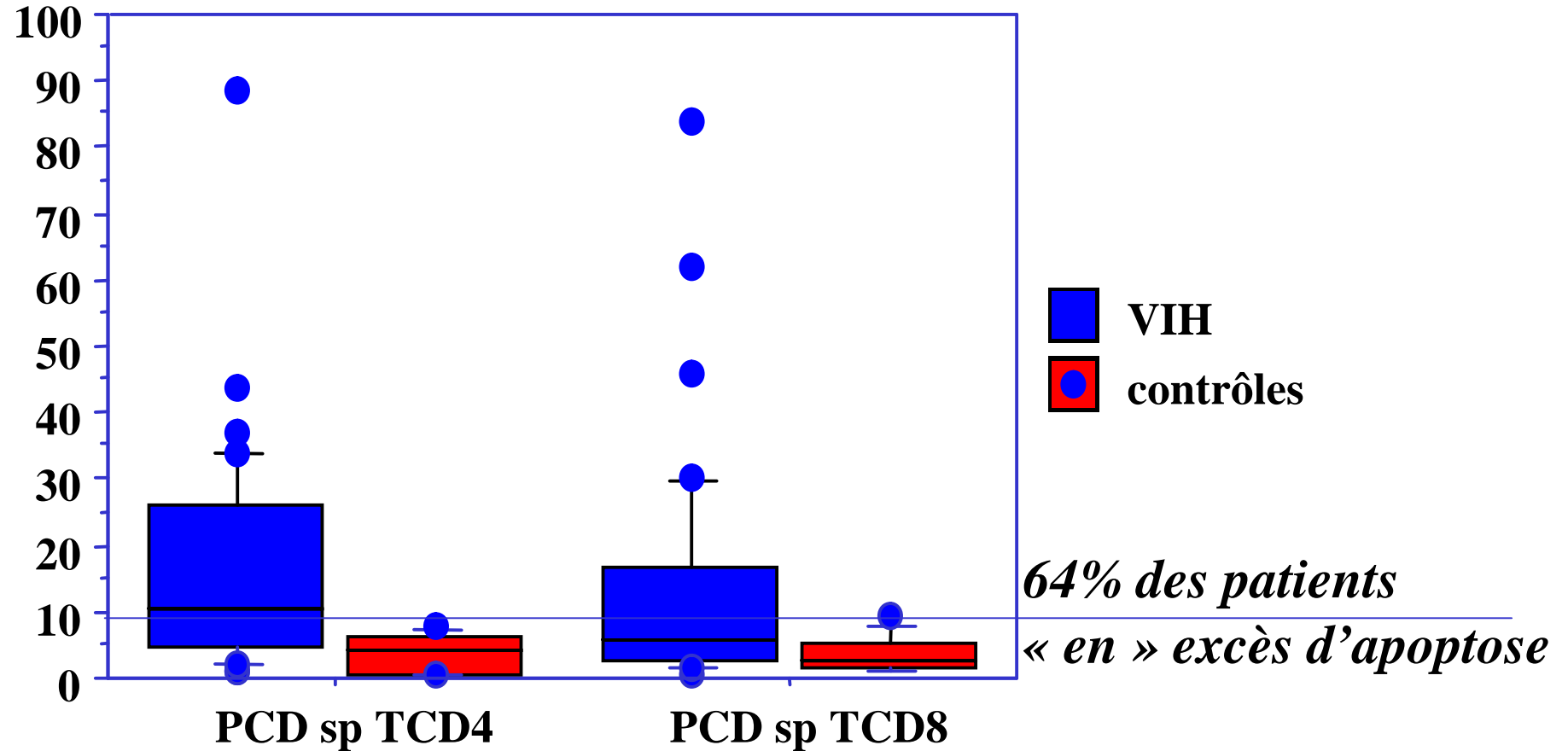
- ❑ **Médiane âge : 44 ans [17-66]**
- ❑ **Infection par le VIH depuis 11 ans [2-20]**
- ❑ **Stade C3 : 24/37 (65%)**

- ❑ **T CD4⁺ à l'initiation du traitement:
160/mL [12-435] *i.e.* 12% [3-38].**

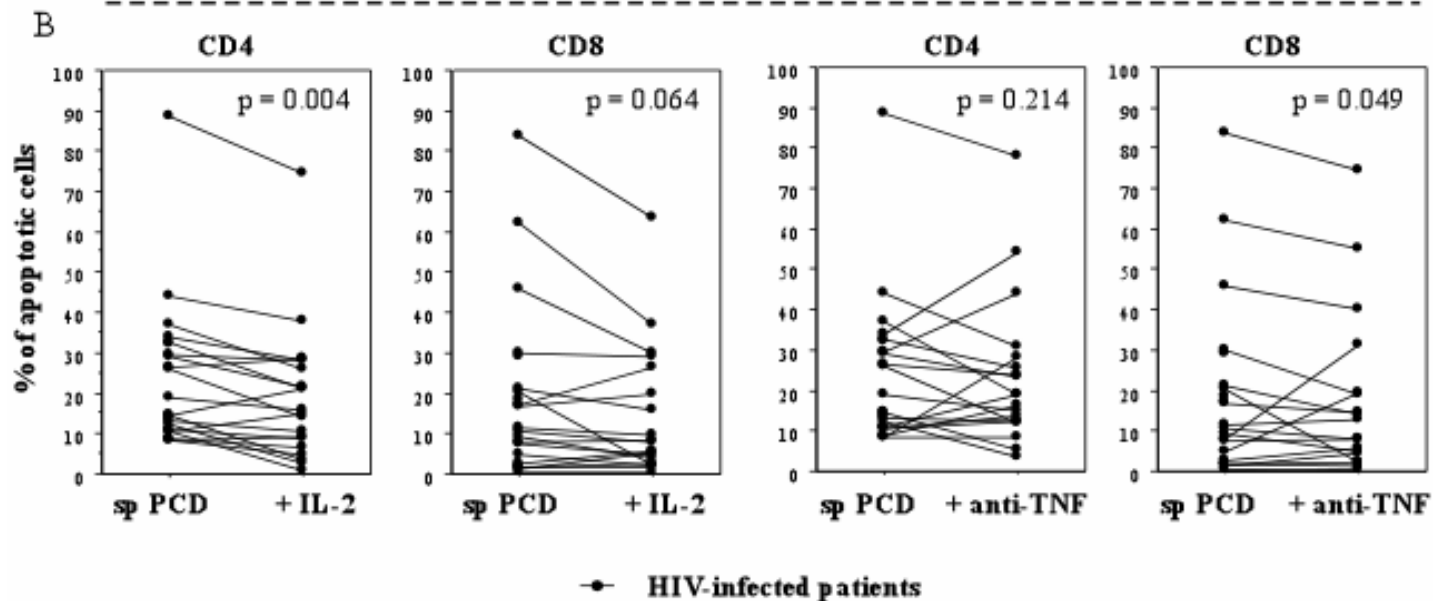
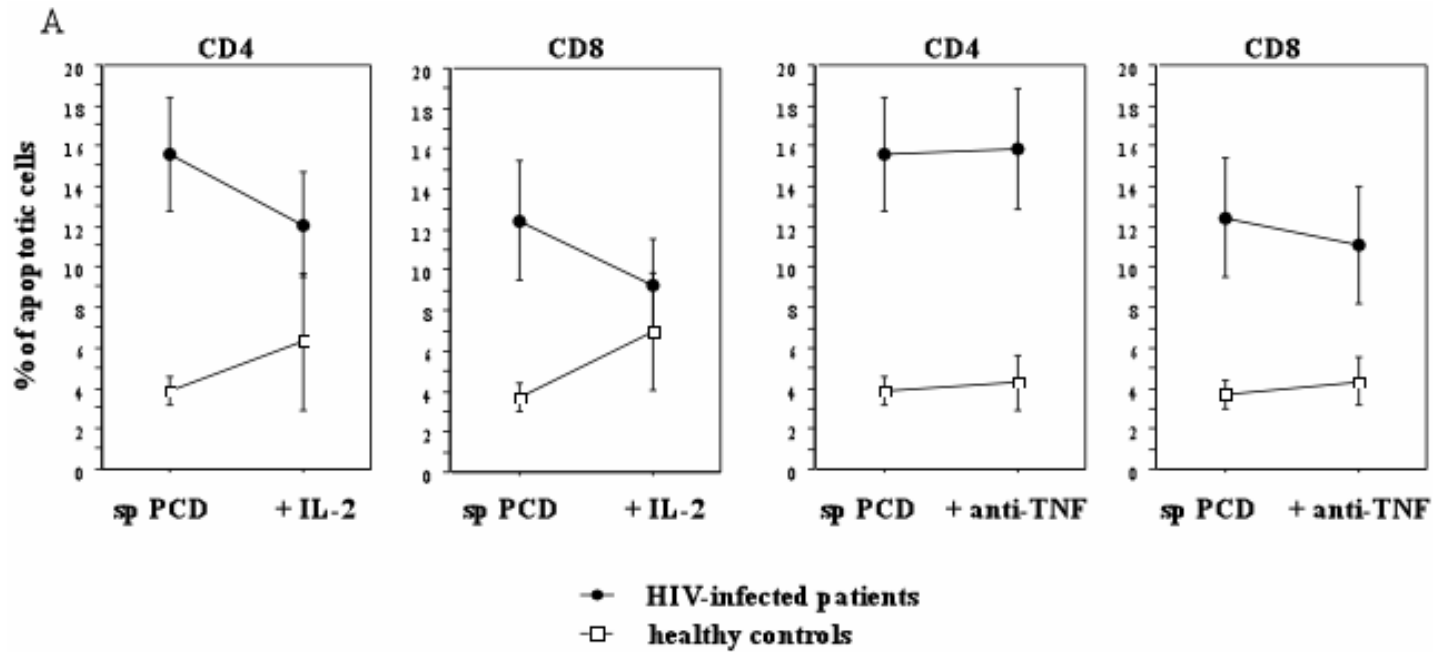
- ❑ **Temps de CV indétectable: 21 months [5-72]**
- ❑ **14/37 (38%) avec ∇ de L-carnitine libre**

- ❑ **Au moment de l'inclusion :**
T CD4⁺ = 165/mL [36-327] *i.e.* 16% [3-47].

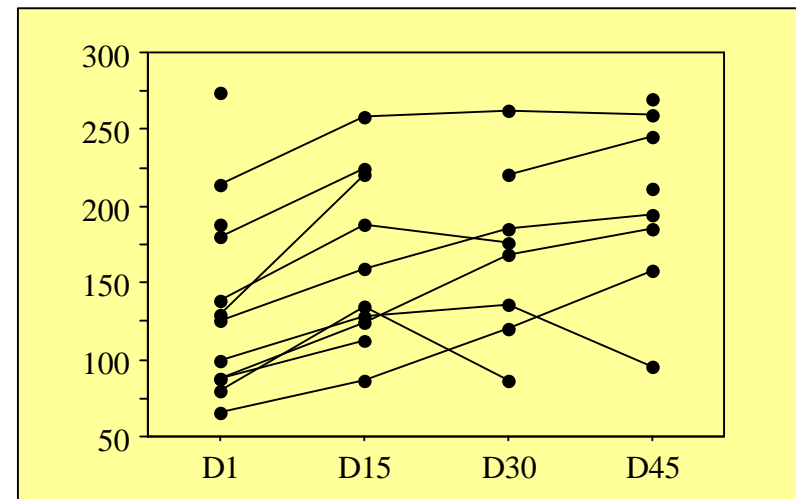
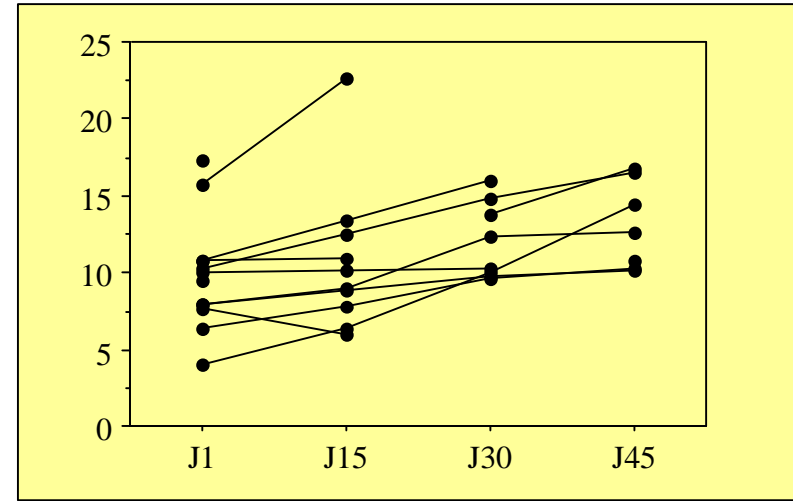
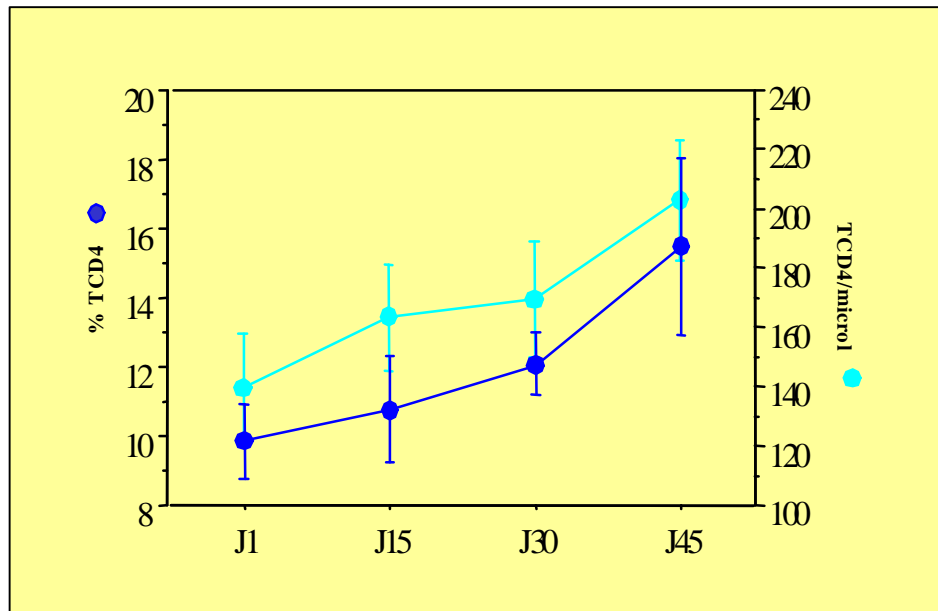
Mesure d'apoptose par Hoechst



Apoptose T modulable



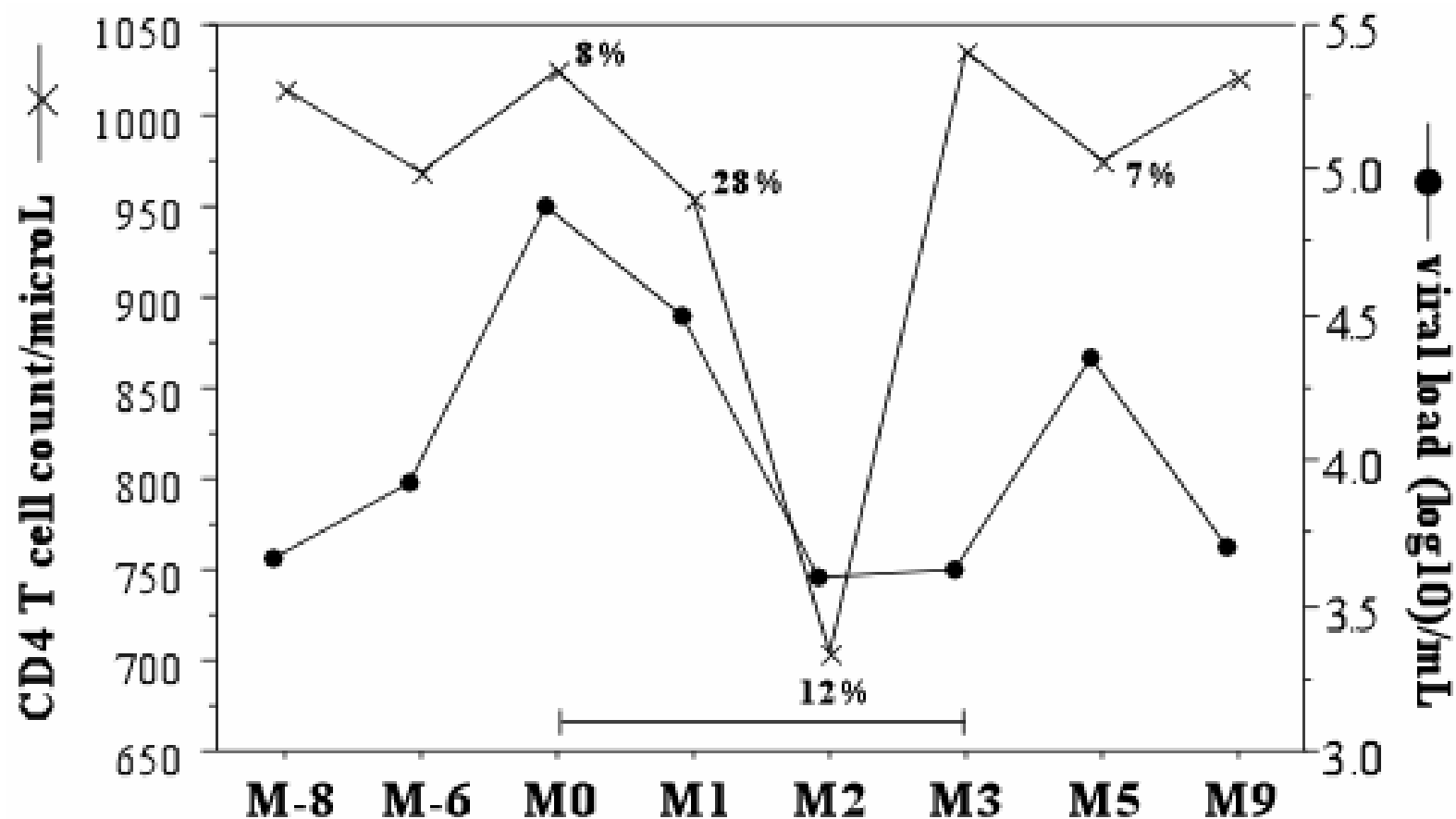
Supplémentation en L-carnitine



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 ?