

Immunothérapie de l'infection par le VIH

En l'absence de traitements disponibles dans le domaine de l'immunothérapie, si ce n'est la poursuite de l'interleukine 2 (IL-2) chez les patients en recevant déjà, ce chapitre n'a pas pour objet essentiel de produire des recommandations mais plutôt de fournir une mise à jour des connaissances.

L'objectif des stratégies d'immunothérapie, par l'utilisation de cytokines, de vaccins thérapeutiques ou d'immunomodulateurs, est d'accélérer ou d'améliorer la restauration immunitaire et/ou le contrôle de la réplication virale en association aux traitements antiviraux ou après leur arrêt. Ces objectifs sont à considérer en 2008 au regard des données de physiopathologie et d'épidémiologie de l'infection. Il est clair que la baisse des CD4 n'est que partiellement expliquée par le niveau de charge virale et que des facteurs de l'hôte, mais également le degré d'activation du système immunitaire, jouent un rôle essentiel dans le déficit immunitaire. D'autre part, le niveau de restauration immunitaire obtenu avec les antiviraux, s'il permet de réduire les événements Sida, est insuffisant pour obtenir un taux de mortalité ou morbidité proche de la population générale sauf pour les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 élevé (seuil de 500/mm³) de manière prolongée.

Au cours des deux dernières années, trois essais ANRS de phase II/III d'utilisation de l'IL-2 se sont achevés. Les résultats des essais Interstart (ANRS 119) et Étoile (ANRS 123) ont été communiqués [1-3]. Les résultats de l'essai Iliade ANRS 118 seront disponibles fin 2008. Les résultats des deux essais internationaux de phase III (ANRS 101 Esprit ; ANRS 122 Silcaat) seront disponibles au début de l'année 2009. En France, l'utilisation de l'IL-2 dans le cadre de l'ATU pour de nouveaux patients n'est plus possible, seuls les patients ayant reçu de l'IL-2 avant fin 2006 pouvant continuer à recevoir l'IL-2 si besoin. La cohorte ANRS (cohorte CO14) de suivi à long terme des patients ayant reçu de l'IL-2 dans le cadre des essais cliniques ou de l'ATU, est en cours de recrutement. Son objectif est d'évaluer la tolérance clinique à long terme de l'IL-2. Les résultats de l'administration à doses répétées d'IL-7 ont été rapportés [4-6]. Les résultats d'essais d'immunisation thérapeutique chez des patients traités par antirétroviraux précocement [7] ou à la phase chronique [8-10] de l'infection ont également été rapportés. Les résultats encourageants obtenus restent à confirmer ; ils pourraient permettre d'identifier des stratégies vaccinales prometteuses ainsi que les patients qui pourraient en bénéficier lors des futurs essais.

IMMUNOTHÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE

Interleukine 2

Données des essais cliniques

L'administration de cures intermittentes (toutes les 6 à 8 semaines) d'IL-2 permet d'accélérer la restauration des lymphocytes T CD4 à des taux supérieurs à ceux obtenus avec les antiviraux. Cela a été démontré par plusieurs équipes et dans plusieurs essais de phase II (*in* [11, 12]). Cet effet est observé chez les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4

supérieur à 200/mm³ mais également, avec cependant une amplitude plus faible, chez les sujets avec un taux de lymphocytes T CD4 plus bas. La réponse à l'IL-2 est vraisemblablement influencée par le niveau de l'activation immunitaire. L'amplitude de la réponse est également dépendante du nombre de cures administrées (3-6 cures), surtout chez les sujets ayant un taux de lymphocytes T CD4 bas. Les effets indésirables sont dépendants de la dose d'IL-2 (les doses habituelles sont de 4,5-7,5 MUI 2 fois par jour). Ils sont quasi constants, surviennent dans les 2 à 3 derniers jours de la cure et disparaissent 24 heures après. Ces effets secondaires sont prévisibles et contrôlables par des traitements adaptés (*voir plus loin*). L'information du patient avant le début des cures et le respect strict des mesures de prévention des effets indésirables sont les meilleures garanties d'obtention d'une bonne réponse à l'IL-2. Plusieurs essais confirment l'absence d'augmentation de la charge virale VIH plasmatique, même en l'absence d'antiviraux (essai ANRS 119), ou du taux d'ADN viral, chez les patients traités par IL-2. Enfin, l'effet de l'IL-2 se maintient à long terme.

Le mécanisme d'action de l'IL-2 est incomplètement connu, mais les données les plus récentes suggèrent que l'effet de cette cytokine passe par une expansion, puis par un allongement de la survie des lymphocytes T CD4. L'IL-2 permet également d'amplifier, de maintenir ou de restaurer certaines fonctions du système immunitaire, et de diminuer l'activation du système immunitaire dont le rôle dans la diminution des CD4 au cours de l'histoire naturelle de l'infection par le VIH est probablement important. Les études phénotypiques ont en effet montré une expansion globale des populations CD4 naïves et mémoires sous IL-2 ainsi qu'une diminution de l'expression des marqueurs d'activation lymphocytaire (HLA-DR, CD38).

Ces données constituent le rationnel des essais réalisés dans les deux dernières années (essai ANRS 118, 119 et 123). L'efficacité potentielle de l'IL-2 à maintenir/restaurer le taux des lymphocytes T CD4 a été évaluée dans des essais de stratégies chez les patients aux différentes étapes de leur prise en charge : patients naïfs de traitement antirétroviral (essai ANRS 119 Interstart) ; à la phase chronique de l'infection avant arrêt des antirétroviraux (essai ANRS 118 Iliade) ; ou en situation d'échec immunologique et/ou virologique (essai ANRS 123 Étoile).

Dans l'essai Étoile (ANRS 123), les patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³, une charge virale plasmatique supérieure à 10 000 copies/ml et un score génotypique de résistance montrant moins de deux médicaments actifs ont été randomisés pour recevoir huit cures d'IL-2 en sous-cutané (4,5 MUI 2 fois par jour pendant 5 jours), associés à un traitement optimisé versus le traitement optimisé seul. Chez ces patients en échec sévère immunovirologique (CD4 et charge virale à l'entrée de l'essai : 5-8/mm³ et 4,9-5,1 log₁₀ copies/ml), l'IL-2 n'a pas démontré de bénéfice ni biologique ni clinique [3]. Ces résultats démontrent l'inefficacité de l'IL-2 chez les patients très avancés dans le déficit immunitaire avec une charge virale élevée.

Les résultats de l'essai ANRS 119 [1, 2] ont montré qu'une stratégie de traitement par IL-2 chez des patients asymptomatiques, ayant plus de 300 CD4/mm³ et naïfs de traitement antiviral, était capable de différer la mise en route d'une trithérapie par le biais d'une augmentation significative des CD4. Dans cet essai, 130 patients ont été randomisés pour recevoir 3 à 4 cures d'IL-2 (4,5 MUI 2 fois par jour pendant 5 jours) la première année et 1 à 2 cures d'entretien la seconde année. L'augmentation des CD4 a été significative dès la semaine 24 dans le bras IL-2 (+83 versus -27 dans le bras témoin) et s'est confirmée à la semaine 96 (+51 versus -64). Le taux d'échec de la stratégie à 96 semaines (défini par un taux de CD4 confirmé inférieur à 300/mm³, l'initiation d'une trithérapie, l'apparition d'un événement Sida ou d'un décès) est de 61 p. 100 dans le bras témoin (pas de traitement) et de 36 p. 100 dans le bras IL-2. Ce bénéfice a été confirmé à plus long terme (suivi à 150 semaines). L'analyse des facteurs prédictifs de l'échec montre que, chez les patients traités par IL-2 ayant une charge virale inférieure à 4,5 log copies/ml, le taux d'échec est de 34 p. 100 versus 90 p. 100 dans le bras contrôle. Soixante-quinze pour cent des patients du bras IL-2 sont restés sans trithérapie après 150 semaines de suivi, alors que ce pourcentage n'était que de 16 p. 100 chez les patients du bras contrôle ayant une charge virale inférieure à 4,5 log.

À long terme

L'absence de données épidémiologiques sur la tolérance clinique à long terme de l'IL-2 a conduit à la mise en place d'une cohorte (cohorte ANRS C014 « cohorte IL-2 ») afin de colliger des données rétrospectives et prospectives sur la tolérance de l'IL-2 administrée dans le cadre des essais de l'ANRS ou de l'ATU. Récemment, la survenue de lymphomes a été observée dans les essais ANRS Interstart et Étoile, mais non exclusivement chez des patients recevant de l'IL-2. Ces lymphomes sont survenus chez des patients ne recevant pas de traitement antirétroviral ou à des stades avancés de l'infection en grave échec immunovirologique. Les premières données de la « cohorte IL-2 » C014, rapportées en 2006 [13], concernant 745 patients ayant reçu au moins une cure d'IL-2 dans les essais de l'ANRS ou l'ATU et suivis en médiane 35 mois, n'ont pas montré de risque plus élevé de lymphomes non hodgkiniens chez ces patients, mais plutôt une incidence plus faible comparée à une population de 67 896 émoins.

La relation entre l'efficacité biologique de l'IL-2 et un bénéfice clinique en termes de prévention des événements classant Sida n'a pas été démontrée à ce jour. Cette question est posée au sein de deux essais internationaux de phase III : essai NIH/ANRS 122 SIL-CAAT (patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 < 300/mm³ et une charge virale < 10 000 copies/ml) et ESPRIT (patients ayant un taux de lymphocytes T CD4 > 300/mm³, essai ANRS 101). La fin de ces deux essais est prévue en décembre 2008.

Recommandations sur l'utilisation de l'interleukine 2 et la prévention des effets indésirables

Ces recommandations sont présentées en annexe à la fin de ce chapitre.

Interleukine 7

L'IL-7 est une cytokine sécrétée par les cellules stromales de la moelle osseuse et l'épithélium thymique. Elle joue un rôle fondamental dans la régulation de l'homéostasie lymphocytaire T périphérique (prolifération/survie) mais également dans la production thymique (*in* [14]). Plusieurs études ont montré une corrélation inverse entre les taux sériques d'IL-7 et le nombre de lymphocytes T CD4 chez les patients infectés par le VIH, suggérant un contrôle rétro-actif de stimulation de la production de cette cytokine. Les résultats de deux essais de phase I ont été rapportés [4-6]. L'administration de doses répétées d'IL-7 (3 fois par semaine, 8 injections) chez des patients ayant 100-400 CD4/mm³ et une charge virale inférieure à 50 copies/ml s'accompagne d'une augmentation significative des lymphocytes T CD4 et CD8, dépendante de la dose administrée (3 et 10 µg/kg) [4]. L'augmentation est durable jusqu'à 48 semaines après arrêt de l'IL-7 [5]. La tolérance de l'IL-7 est bonne et ne s'accompagne pas d'effets généraux. Des blips minimes de réplication virale ont été observés chez les patients traités avec les plus fortes doses. Ce possible effet de l'IL-7 sur la réplication virale est en cours d'analyse dans l'essai de phase I/II en cours, avec une forme glycosylée de l'IL-7 administrée une fois par semaine en sous-cutané.

IMMUNOTHÉRAPIE SPÉCIFIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH

Un certain nombre d'observations cliniques (baisse de la charge virale après la primo-infection contemporaine de l'apparition des réponses immunitaires spécifiques lymphocytes T CD4 et CD8 ; patients spontanément asymptomatiques à long terme, sujets exposés non infectés) ou expérimentales (retard de survenue de la maladie après immunisation par vaccins anti-VIH ou, au contraire, accélération de l'évolution de

l'infection après déplétion des cellules T cytotoxiques dans les modèles macaques) suggèrent que le système immunitaire est capable de contrôler efficacement pendant des années la réplication virale. Même si les effecteurs immunitaires de ce contrôle ne sont pas complètement identifiés, le rôle de la réponse immunitaire cellulaire anti-VIH semble fondamental. L'objectif de l'immunisation thérapeutique est d'induire, d'élargir et d'amplifier une réponse immunitaire spécifique anti-VIH, éventuellement en préparation à l'arrêt et/ou l'allègement thérapeutique (*in* [15]).

Les résultats de plusieurs essais de phase II d'immunisation thérapeutique ont été rapportés (*in* [15]). Différents immunogènes ont été évalués dans des schémas restant à optimiser. Il s'agit de peptides représentant des séquences du VIH capables d'induire des réponses spécifiques polyépitopiques T CD4 et CD8 chez les volontaires non infectés, comme les lipopeptides du VIH (évalués dans les essais ANRS 093 et 095) [7-9], de vecteurs viraux (Fowlpox dans l'essai Avipox, CanaryPox ALVAC-VIH dans les essais ANRS [10]) recombinants pour des gènes du VIH, de vaccins ADN ou de virus inactivés.

Globalement, les résultats de ces essais ne sont pas univoques, mais apportent des informations importantes pour le développement futur de cette approche [15]. En effet, l'analyse des différences observées au cours de ces essais permet d'améliorer les stratégies d'immunisation thérapeutique et également de définir les patients qui pourraient bénéficier au mieux de ces stratégies. Les résultats obtenus chez les patients à la phase chronique de l'infection sont plus encourageants et montrent qu'il est possible d'induire des réponses T CD4 et CD8 spécifiques chez ces patients.

Points forts

- La prescription d'IL-2 dans le cadre de l'ATU reste possible pour les patients ayant débuté l'IL-2 sous ATU avant 2006 selon l'indication suivante : taux d'ARN VIH plasmatique inférieur à 5 000 copies/ml avec un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm³, malgré un traitement antiviral efficace depuis au moins 6 mois.
- Le suivi à moyen et long terme de la tolérance de l'IL-2, notamment dans le cadre de la cohorte prospective CO14.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOLINA JM, LEVY Y, FOURNIER I et al. for the Interstart (ANRS 119) study team. Intermittent interleukin-2 (IL-2) therapy to defer antiretroviral therapy (ART) in patients with human immunodeficiency virus infection (ANRS 119 Interstart trial). 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Chicago, 17-30 September 2007.
2. MOLINA JM, LEVY Y, FOURNIER I et al. for the ANRS 119 Interstart study team. Predictors of slow disease progression in antiretroviral (ART) naive HIV-1 infected patients treated with IL-2 : three year extended follow-up of the Interstart ANRS 119 trial. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February 2008.
3. VIARD JP, FAGARD C, ROUZIOUX C et al. and the ANRS 123 Etoile trial group. Immunological success is predicted by enfuvirtide but not interleukin-2 in immunocompromised patients, final results of the ANRS 123 Etoile randomized trial. Abstract 701. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February 2008.
4. LEVY Y, WEISS L, VIARD JP et al. Repeated r-hIL-7 doses improve T cell recovery in HIV-1 infected patients enrolled in a phase I/II multicentric study. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection, Los Angeles, 25-28 February, 2007.

5. LEVY Y, WEISS L, GOUJARD C et al. Sustained immunological efficacy of repeated r-hIL-7 doses in HIV-1 infected patients. Long term follow-up of a phase I/II multicenter study. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 3-6 February 2008.
6. SERETI I. rhIL7 in HIV-1 infected subjects with CD4 T cell count ≥ 100 cells/ μ L and viral load $< 50,000$ c/mL : results from a phase I, randomized placebo-controlled double-blinded study (ACTG_5214). 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles, 2007.
7. GOUJARD C, MARCELLIN F, HENDEL-CHAVEZ H et al. for the Primovac-ANRS 095 study group. Interruption of antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection : impact of a therapeutic vaccination strategy combined with interleukin IL-2 compared with IL-2 alone in the ANRS 095 randomized study. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2007, 23 : 1105-1113.
8. LEVY Y, GAHERY-SEGARD H, DURIER C et al. Immunological and virological efficacy of a therapeutic immunization combined with interleukin-2 in chronically HIV-1 infected patient. *AIDS*, 2005, 19 : 279-286.
9. LEVY Y, DURIER C, LASCAUX AS et al. and the ANRS 093 study group. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1 infected individuals. *AIDS*, 2006, 20 : 405-413.
10. TUBIANA R, CARCELAIN G, VRAY M et al. Therapeutic immunization with a human immunodeficiency virus (HIV) type 1-recombinant canarypox vaccine in chronically HIV-infected patients : The Vacciter Study (ANRS 094). *Vaccine*, 2005, 23 : 4292-4301.
11. LEVY Y. Cytokine-based modulation of immune function in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*, 2006, 1 : 67-69.
12. MARCHETTI G, FRANZETTI F, GORI A. Partial immune reconstitution following highly active antiretroviral therapy : can adjuvant interleukin-2 fill the gap ? *J Antimicrob Chemother*, 2005, 55 : 401-409.
13. FONTAS E, KOUSIGNIAN I, PRADIER C et al. for the ANRS CO4 and CO14 study groups. Effect of interleukin-2 therapy on lymphoma's occurrence in HIV-infected patients. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, 2006, abstract 824,
14. LELIÈVRE JD, LEVY Y. Perspectives on interleukin-7 therapy in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*, 2007, 2 : 228-233.
15. LEVY Y. Preparation for antiretroviral interruption by boosting the immune system. *Curr Opin HIV AIDS*, 2008, 3 : 118-123.

ANNEXE 1. RECOMMANDATIONS POUR LA PRESCRIPTION D'INTERLEUKINE 2

Prescription systématique dès le premier jour de la cure

- Traitement antipyrétique toutes les 4 à 6 heures par paracétamol (1 g/prise) en alternance avec aspirine (1 g/prise). La prescription d'AINS est possible, mais elle impose la surveillance de la fonction rénale en raison du risque de néphrotoxicité en association avec l'IL-2. L'utilisation de faibles doses de corticostéroïdes ne semble pas efficace sur la prévention des effets indésirables et limite l'effet de l'IL-2 sur l'augmentation des lymphocytes T CD4.
- Prévention des gastrites par inhibiteurs de la pompe à protons. L'utilisation classique de l'oméprazole sera discutée, ou remplacée, en fonction du traitement antiviral en raison du risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec la prise d'atazanavir.
- Prévention des mucites par des bains de bouche pluriquotidiens avec sérum bicarbonaté et antifongiques.
- Prévention des manifestations allergiques par antihistaminiques. Dans certains cas, les manifestations qui surviennent dès la première injection d'IL-2 peuvent être atténuées en débutant la prise d'antihistaminiques quelques jours avant le début de la cure.
- Boissons chaudes et légèrement salées.
- Prévention des effets indésirables locaux (douleur, nodules) liés à l'injection de l'IL-2 par une rotation des points de piqûre et la recommandation d'administrer l'IL-2 conservée à température ambiante 15 minutes avant l'injection

En cas de besoin

- Anti-émétiques et antidiarrhéiques.
- Hydroxyzine le soir au coucher en cas de manifestations cutanées diffuses prurigineuses.

Adaptation des doses

- En cas d'effets secondaires importants (fièvre prolongée > 39 °C, diarrhée, réactions allergiques cutanées), il peut être recommandé de réduire la dose d'IL-2 de 1,5 MUI/injection ou de sauter une injection, plutôt que d'interrompre la cure avant le 5^e jour. À la cure suivante, la posologie initiale peut être reprise ou définitivement réduite en fonction de la tolérance globale de la cure, de l'intensité et du type des effets secondaires.