

15

Immunothérapie de l'infection par le VIH

L'objectif des stratégies d'immunothérapie de l'infection par le VIH, comme l'utilisation de cytokines, de vaccins thérapeutiques ou d'immunomodulateurs, est d'intervenir sur la régulation de l'homéostasie lymphocytaire et/ou d'améliorer le contrôle de la réplication virale en association, ou après l'arrêt, des traitements antiviraux.

Au cours des deux dernières années, plusieurs essais de phase II d'utilisation de l'interleukine 2 (IL-2) ont été conduits, et les recrutements des essais internationaux de phase III (ANRS 101 ESPRIT ; ANRS 122 SILCAAT) ont été achevés. En France, l'utilisation de l'IL-2 dans le cadre de l'ATU s'est amplifiée. Des données importantes sur les mécanismes d'action de l'IL-2 ont été obtenues. À côté de l'IL-2, les premiers essais de phase I d'évaluation de la tolérance de l'IL-7 ont débuté en France et aux États-Unis. Les résultats d'essais d'immunisation thérapeutique chez des patients traités par antirétroviraux précocement ou à la phase chronique de l'infection ont été rapportés. Les résultats encourageants obtenus, qui restent à confirmer, permettent d'identifier les stratégies vaccinales prometteuses et les patients qui pourraient en bénéficier lors des futurs essais. Les résultats des essais d'interféron α associé à des interruptions thérapeutiques programmées (essais INTERPRIM et INTERVAC) sont en cours d'analyse.

IMMUNOTHÉRAPIE NON SPÉCIFIQUE

Interleukine 2

Données disponibles

Plusieurs essais de phase II ont démontré la capacité de l'IL-2 à augmenter les lymphocytes CD4 à des taux plus élevés que ceux obtenus par les antiviraux [1, 2]. La meilleure efficacité est obtenue avec des cures répétées (espacées de 6-8 semaines), de 5 jours, avec des doses de 4,5 ou 7,5 MUI administrées deux fois par jour par voie sous-cutanée. La récente méta-analyse de plusieurs essais confirme l'effet dose-dépendant de l'IL-2 administrée [3]. L'augmentation moyenne des lymphocytes CD4 est d'environ 70, 340 et 600 cellules après trois cycles d'IL-2 aux doses de 1,5, 4,5 et 7,5 MUI [3]. L'effet de l'IL-2 a été démontré chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 supérieur à 200/mm³ [4], mais également chez des patients ayant un taux de lymphocytes CD4 abaissé avec une charge virale contrôlée [5] ou non [6]. Chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 abaissé (< 200/mm³), le gain de lymphocytes CD4 est d'autant plus important que le nombre de cures administrées est élevé [5]. En 2006, environ 1 300 patients ont bénéficié de l'IL-2 dans le cadre de l'ATU, 85 p. 100 d'entre eux ont déjà reçu au moins une cure d'IL-2. Vingt pour cent des patients ont interrompu les cures d'IL-2,

principalement en raison des effets indésirables. Les cures sont administrées à la posologie de 4,5 millions d'unités 2 fois par jour par voie sous-cutanée toutes les 6 semaines pour les quatre premières cures, puis toutes les 8 semaines pour les suivantes. Les paramètres associés à la réponse des lymphocytes CD4 sont le taux de lymphocytes CD4 à l'entrée et le nombre de cures administrées (au moins 6 cures). La faible efficacité immunologique de l'IL-2 chez les patients ayant un taux de lymphocytes CD4 très bas ($< 50/\text{mm}^3$) justifie, lorsque la situation clinique le permet, de débiter l'IL-2 avant qu'un déficit immunitaire sévère ne s'installe.

Les effets indésirables sont dépendants de la dose d'IL-2. Ils sont quasi constants, surviennent dans les 2 ou 3 derniers jours de la cure et disparaissent 24 heures après. Ils sont prévisibles et contrôlables par des traitements adaptés (*voir* Annexe). L'information du patient avant le début des cures et le respect strict des mesures de prévention des effets indésirables sont les garants de la tolérance et de la réponse à l'IL-2. Plusieurs essais confirment l'absence d'augmentation de la charge virale VIH plasmatique ou du taux d'ADN viral chez les patients traités par IL-2 et antirétroviraux [4]. Enfin, l'augmentation du nombre de lymphocytes CD4 induite par l'IL-2 peut se maintenir à long terme avec un faible nombre de cures d'entretien [7, 8].

Mode d'action et rationnel des études en cours

Les données les plus récentes montrent que l'IL-2 induit une augmentation des lymphocytes CD4 naïfs et mémoires spécifiques des antigènes de rappel [9]. Par ailleurs, l'IL-2 diminue l'activation du système immunitaire et la mise en cycle des cellules CD4 induite par le VIH [9]. Cela contribue vraisemblablement à réduire la destruction CD4. L'augmentation de la survie des CD4 induite par l'IL-2 (5-10 fois par rapport à celle des CD4 des patients traités par antirétroviraux seuls) a été démontrée *in vivo* [10]. Ces données constituent le rationnel des essais en cours. En effet, l'efficacité potentielle de l'IL-2 à maintenir/restaurer le taux des lymphocytes CD4 est 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 Etoile). En juin 2006, les inclusions des patients dans ces essais seront terminées. En dehors de ces essais, l'IL-2 est indiquée dans le cadre d'une ATU chez les patients en échec immunologique ($\text{CD4} < 200/\text{mm}^3$) avec une charge virale inférieure à 5 000 copies/ml.

À long terme

Le recul de l'utilisation de cette cytokine dans l'infection par le VIH est de plus de 10 ans en France et de 20 ans aux États-Unis. 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. Très récemment, la survenue de lymphomes a été observée dans les essais ANRS Interstart et Etoile, mais pas exclusivement chez des patients recevant de l'IL-2. Ces lymphomes sont survenus chez des patients ne recevant pas de traitement antirétroviral ou à un stade avancé de l'infection en échec immunovirologique. Les premières données de la « Cohorte IL-2 » C014, rapportées en 2006 [11], 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 lymphome non hodgkinien chez ces patients, mais plutôt une incidence plus faible comparé à une population de 67 896 témoins.

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/ANRS122

SILCAAT (patients ayant un taux de lymphocytes CD4 < 300/mm³ et une charge virale < 10 000 copies/ml) et ANRS 101 ESPRIT (patients ayant un taux de lymphocytes CD4 > 300/mm³).

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

Ces recommandations sont présentées en annexe.

Interleukine 7

L'IL-7 est une cytokine sécrétée par les cellules stromales de la moelle osseuse et de 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 [12]. Plusieurs études ont montré une corrélation inverse entre les taux sériques d'IL-7 et le nombre de CD4 chez les patients infectés par le VIH, suggérant un contrôle rétroactif de stimulation de la production de cette cytokine [13]. Les modèles précliniques montrent l'efficacité de cette cytokine en termes d'augmentation CD4 et CD8 sans augmentation de la réplication virale. Les résultats des essais de phase I chez les patients ayant un cancer seront disponibles à la fin 2006. Deux essais de phase I (France, États-Unis) ont débuté chez les patients infectés par le VIH pour évaluer la tolérance clinique et biologique de doses croissantes d'IL-7.

Interféron α « pégylé »

Le rationnel de l'utilisation de l'interféron α est de stimuler des réponses lymphocytaires spécifiques du virus, d'exercer un effet antiviral et/ou de restaurer des réponses de l'immunité innée vis-à-vis du virus. L'interféron α pégylé a été évalué dans un seul essai pilote chez des patients traités par une association d'antiviraux immédiatement au décours de la primo-infection [14]. L'analyse des résultats des essais d'interféron α pégylé associé à un traitement antirétroviral et à des interruptions thérapeutiques au cours de la primo-infection (ANRS 112 INTERPRIM) ou dans la phase chronique de l'infection (ANRS 105 INTERVAC) est en cours.

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 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, dans le but d'obtenir un meilleur contrôle de la réplication virale résiduelle, de limiter l'évolution du déficit immunitaire et de permettre, à terme, l'arrêt et/ou l'allègement thérapeutique. Cette approche présente l'avantage, par rapport aux interruptions séquentielles à visée d'autovaccination par le virus du patient, d'éviter l'exposition au rebond virologique.

Au cours des deux dernières années, les résultats de plusieurs essais de phase II d'immunisation thérapeutique ont été rapportés [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 CD4 et CD8 chez les volontaires non infectés comme les lipopeptides du VIH (évalués dans les essais ANRS 093 et 095) [16, 17], de vecteurs viraux (Fowlpox dans l'essai Avipox, CanaryPox ALVAC-VIH dans les essais ANRS et Quest [16-20]) recombinants pour des gènes du VIH, de vaccins ADN ou de virus inactivés (Remune dans l'essai Quest).

Les résultats de ces essais ne sont pas univoques mais apportent des informations importantes pour le développement 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. Globalement, les résultats de ces essais montrent que différents vaccins, seuls ou associés à des cytokines, sont capables d'induire des réponses immunitaires spécifiques. Cependant, ces réponses immunitaires ne sont pas associées à un meilleur contrôle de la réplication virale après arrêt thérapeutique chez les patients traités précocement lors de la primo-infection et ayant reçu une immunisation thérapeutique (essais ANRS 093, Quest, Avipox) [16, 19, 20]. 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 CD4 et CD8 spécifiques chez ces patients [17, 18, 21]. L'essai randomisé ANRS 093 a permis de montrer que l'efficacité immunologique de l'immunisation thérapeutique était corrélée à un meilleur contrôle virologique après arrêt des antirétroviraux [17, 21]. Cliniquement, la stratégie vaccinale a permis de doubler le temps d'épargne des antirétroviraux (6 mois d'épargne sur 15 mois d'arrêt). Les futurs essais prévus fin 2006 et 2007 auront pour but de confirmer ces résultats en testant différents vaccins candidats.

Points forts

- Les objectifs de l'immunothérapie de l'infection par le VIH sont double :
 - améliorer de façon non spécifique la restauration immunitaire ;
 - et/ou renforcer les réponses immunitaires spécifiques anti-VIH.
- L'intérêt potentiel des stratégies d'immunothérapie non spécifique (IL-2, interféron α pégylé) pourrait être l'allègement et/ou l'interruption des traitements antirétroviraux. Ces stratégies restent du domaine de la recherche clinique.
- L'immunothérapie spécifique utilisant différents vecteurs vaccinaux est également du domaine de la recherche.

Le groupe d'experts recommande :

- le suivi, dans la cohorte prospective ANRS C014, des patients ayant reçu de l'IL-2 dans le cadre de l'ATU et des essais thérapeutiques, afin d'évaluer la tolérance à moyen et long termes (A).

BIBLIOGRAPHIE

1. LEVY Y. Cytokine-based modulation of immune function in HIV infection. *Curr Opin HIV AIDS*, 2006, 1 : 69-67.
2. 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.
3. ARDUINO RC, NANNINI EC, RODRIGUEZ-BARRADAS M et al. CD4 cell response to 3 doses of subcutaneous interleukin 2 : Meta-analysis of 3 vanguard studies. *Clin Infect Dis*, 2004, 39 : 115-122.

4. LEVY Y et al. Effects of interleukin-2 therapy combined with highly active antiretroviral therapy on immune restoration in HIV-1 infection : a randomized controlled trial. *AIDS*, 2003, *17* : 343-351.
5. KATLAMA C et al. Interleukin-2 accelerates CD4 cell reconstitution in HIV-infected patients with severe immunosuppression despite highly active antiretroviral therapy : the ILSTIM study-ANRS 082. *AIDS*, 2002, *16* : 2027-2034.
6. LEVY Y et al. CD4 count increases in patients with CD4 counts of 50-300 treated with intermittent IL-2 : immunologic results from the study of IL-2 in combination with active antiretroviral therapy (SILCAAT) trial. 9th European AIDS conference, Varsovie, October 25-29, 2003.
7. GOUGEON ML, ROUZIQUX C, LIBERMAN I et al. Immunological and virological effects of long term IL-2 therapy in HIV-1-infected patient. *AIDS*, 2001, *15* :1729-1731.
8. FAREL CE, CHAITT DG, HAHN BK et al. Induction and maintenance therapy with intermittent interleukin-2 in HIV-1 infection. *Blood*, 2004, *103* : 3282-3286.
9. SERETI I, ANTHONY KB, MARTINEZ-WILSON H et al. IL-2-induced CD4+ T cell expansion in HIV-infected patients is associated with long term decreases in T-cell proliferation. *Blood*, 2004, *104* : 775-780.
10. KOVACS JA, LEMPICKI RA, SIDOROV IA et al. Induction of prolonged survival of CD4+ T lymphocytes by intermittent IL-2 therapy in HIV-infected patients. *J. Clin. Invest*, 2005, *115* : 2139-2148.
11. FONTAS E, KOUSIGNIAN I, PRADIER C et al. and ANRS CO4 and CO14. Effect of interleukin-2 therapy on lymphoma's occurrence in HIV-infected patients. CROI, Denver 2006, abstract 824.
12. FRY TJ, MACKALL C. Interleukin-7 : from bench to clinic. *Blood*, 2002, *99* : 3892-3904.
13. NAPOLITANO LA, GRANT RM, DEEKS SG et al. Increased production of IL-7 accompanies HIV-1-mediated T-cell depletion. Implications for T cell homeostasis. *Nat Med*, 2001, *7* : 73-79.
14. EMILIE D et al. Early control of HIV replication in primary HIV-1 infection treated with antiretroviral drugs and pegylated IFN alpha : results from the Primoferon A (ANRS 086) study. *AIDS*, 2001, *15* : 1435-1437.
15. LEVY Y. Therapeutic HIV vaccines : an update. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2005, *2* : 5.
16. Goujard C et al. HIV immune and virological responses following the administration of IL-2 either alone or combined to ALVAC-HIV 1433 and HIV lipopeptides in patients treated early with HAART during primary infection : the ANRS 095 randomized study. 11th CROI, San Francisco, 2004, abstract 285.
17. 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.
18. TUBIANA R 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.
19. KINLOCH S, PERRIN L, HOEN B et al. Impact of therapeutic immunization on HIV-1 viremia after discontinuation of antiretroviral therapy initiated during acute infection. *J Infect Dis*, 2005, *192* : 607-617.
20. COOPER D, WORKMAN C, PULS R et al. Randomized, placebo-controlled, phase 1/2a evaluation of the safety, biological activity and antiretroviral properties of an avipox virus vaccine expressing HIV gag-pol and interferon- γ in HIV-1 infected subjects. 11th CROI, San Francisco. 2004, abstract 169.
21. LEVY Y, DURIER C, LASCAUX AS et al. Sustained control of viremia following therapeutic immunization in chronically HIV-1 infected individuals. *AIDS*, 2006, *20* : 405-413.

ANNEXE. RECOMMANDATIONS POUR LA PRESCRIPTION D'INTERLEUKINE 2

- *Prescription systématique dès le premier jour de la cure :*

- traitement antipyrétique toutes les 4 à 6 heures en alternant paracétamol (1 g/prise) et 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 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.

- *Si besoin :*

- anti-émétiques et antidiarrhéiques ;
 - hydroxyzine le soir au coucher en cas de manifestations cutanées diffuses prurigineuses.
- *Adaptation des doses :* en cas d'effets indésirables importants (fièvre prolongée > 39 °C, diarrhée, réactions allergiques cutanées...), il est recommandé de réduire la dose d'IL-2 de 1,5 MUI/injection ou de supprimer 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 d'effet indésirable.