

## Quel avenir pour les traitements immunostimulants ? L'exemple de l'interleukine-2 dans la reconstitution immunitaire de l'infection par le VIH

Pendant de nombreuses années, l'objectif principal des thérapeutiques immunomodulatrices était de réduire l'intensité de la réponse immunitaire, de manière à minimiser les conséquences jugées délétères de cette réponse. Au premier rang des maladies concernées par ces traitements immunosuppresseurs figurent les transplantations et les maladies auto-immunes. A l'inverse, la place des traitements à visée immunostimulante est restée insignifiante jusqu'à un passé récent. Cela tenait à l'absence de drogues immunostimulantes indiscutablement efficaces, mais également à l'absence de situation clinique susceptible d'engendrer un élan de recherches suffisant pour que cette nouvelle classe thérapeutique s'épanouisse. Dans ce domaine, comme dans d'autres, l'infection par le VIH a entraîné un bouleversement des comportements scientifiques, médicaux et industriels. Sans remettre en cause l'intérêt majeur des médicaments antiviraux dans la préservation des capacités fonctionnelles du système immunitaire, il est apparu que cette arme thérapeutique, même utilisée de façon optimale, ne parviendrait pas à elle seule à compenser chez tous les patients les destructions immunitaires liées à l'infection virale. Certes, les traitements antiviraux actuels permettent d'obtenir une réduction significative de la charge virale, qui est associée à une diminution de la mortalité des patients et à une certaine récupération des fonctions du système immunitaire, mais cette dernière est à la fois lente et très incomplète. L'absence de récupération d'une

immunité anti-VIH est en particulier préoccupante. En outre, s'agissant d'une maladie chronique nécessitant un contrôle virologique sur plusieurs décennies, avec des drogues antivirales dont la tolérance et l'efficacité à long terme restent incertaines, on doit craindre une érosion des bénéfices obtenus. C'est dans ce contexte que la réflexion s'est engagée sur l'utilisation de substances capables d'accélérer la restauration du système immunitaire, une fois atteint un équilibre virologique satisfaisant. Le bénéfice escompté est double. D'une part, rétablir le potentiel immunologique du patient, par la préservation et/ou la restauration des réponses immunitaires spécifiques d'antigènes. Cette récupération fonctionnelle du système immunitaire doit permettre au patient d'assumer pour les décennies à venir les agressions que le virus ne manquera pas d'effectuer, de manière plus ou moins torpide. D'autre part, restaurer, voire amplifier lorsqu'elles existent, les défenses anti-VIH elles-mêmes, le système immunitaire pouvant alors exercer une action efficace contre le virus, en complément de celle des drogues antivirales. L'interleukine-2 (IL-2) est rapidement apparue comme la drogue de choix. En effet, cette cytokine est essentiellement synthétisée par les lymphocytes T auxiliaires CD4<sup>+</sup>, cible privilégiée du virus, et il existe donc au cours de l'infection par le VIH un déficit de production d'IL-2 [1]. Par ailleurs, l'IL-2 permet de restaurer *in vitro* certaines propriétés fonctionnelles des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> des patients infectés par le VIH. Enfin, si la capacité de

l'IL-2 de faire proliférer les lymphocytes T *in vitro* (son premier nom fut TCGF, *T-cell growth factor*) est préservée *in vivo*, on peut espérer qu'elle favorise le repeuplement du compartiment lymphocytaire T chez les patients infectés. L'utilisation, avec plusieurs années de recul, de l'IL-2 dans le traitement du cancer a permis de mieux connaître sa tolérance, jugée acceptable chez des patients ayant une maladie chronique comme l'infection par le VIH, et les règles principales de son utilisation, même si des optimisations étaient encore souhaitables.

Les premiers résultats de l'utilisation de l'IL-2 chez les patients infectés par le VIH, obtenus avant même que des associations antivirales réellement efficaces soient disponibles [2, 3], ont confirmé toutes les espérances que l'on portait sur cette molécule. En effet, l'administration d'IL-2 a permis d'obtenir une remontée significative (d'au moins 50 %) du nombre des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> circulants, surtout chez les patients peu immunodéprimés, ayant plus de 200 lymphocytes T CD4<sup>+</sup> circulants par microlitre. Cependant, le risque théorique d'une stimulation transitoire de la réplication virale au décours des cycles d'IL-2, en raison d'une activation du système immunitaire, s'est confirmé chez environ 40 % des patients recevant un traitement antiviral suboptimal [2, 3]. En outre, les doses d'IL-2 et les schémas thérapeutiques choisis (administration par voie intraveineuse par cycles de 5 jours toutes les 6 à 8 semaines) n'étaient pas dénués d'effets secondaires et avaient un certain retentis-

sement socio-professionnel limitant les potentialités d'utilisation thérapeutique de cette cytokine à une large échelle.

Un pas important vient d'être franchi vers une généralisation de l'utilisation de l'IL-2 au cours de l'infection par le VIH, grâce aux résultats de l'essai ANRS 048, publiés dans l'édition du 5 juin 1999 du Lancet [4]. Cet essai a porté sur 94 patients infectés par le VIH, et à un stade peu avancé de la maladie, leur taux de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> circulants étant compris entre 250 et 550/μl. Ces patients étaient indemnes de tout traitement antiviral. Une bithérapie, associant zidovudine et didanosine, était mise en route 2 semaines avant la première administration d'IL-2. Les cycles d'IL-2 étaient administrés par voie intraveineuse ou sous-cutanée, pendant 5 jours, et espacés de 2 mois. Tout d'abord, cet essai a confirmé en les amplifiant les résultats antérieurs sur la capacité de l'IL-2 de restaurer le compartiment lymphocytaire T CD4<sup>+</sup> : après 7 cycles de traitement par l'IL-2, l'augmentation du nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> a été dix à quinze fois plus importante chez les patients recevant de l'IL-2 et des antiviraux que chez les patients traités par antiviraux seuls (Tableau I). Ensuite, cet essai a démontré l'intérêt de l'administration de l'IL-2 par voie sous-cutanée, par rapport à la voie intraveineuse: l'efficacité de la molécule est conservée tandis que la tolérance et l'acceptabilité du traitement par le patient sont nettement améliorées, puisque les patients ont pu être traités à domicile. Enfin, cet essai a montré que l'association antivirale choisie lors de la mise en place de l'essai, il y a 4 ans, même si elle peut être jugée suboptimale par rapport à celles aujourd'hui retenues, a permis d'éviter totalement les effets stimulants de l'IL-2 sur la réplication virale. En effet, la diminution de la charge virale plasmatique, ainsi que le pourcentage de patients avec une concentration d'ARN VIH plasmatique inférieure au seuil de détection, ont été identiques chez tous les patients de l'essai traités par antiviraux seuls ou associés à l'IL-2 (Tableau I).

Au-delà du bénéfice immédiat de ce traitement, dont la remontée specta-

culaire du nombre de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> est le témoin essentiel, cet essai apporte également plusieurs éléments d'espoirs et de réflexion.

Espoirs quant à la qualité de la récupération immunologique. En effet, les capacités fonctionnelles des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> émergents sous l'action de l'IL-2 semblent bonnes, comme le montrent des tests de stimulation *in vitro* en présence d'antigènes dits « de rappel » et l'expression par ces lymphocytes de molécules de co-activation (CD28). *In vitro*, l'amélioration des réponses lymphocytaires à une batterie d'antigènes « de rappel » est meilleure chez les patients traités par IL-2 que chez les patients ayant seulement reçu des antiviraux [4]. Le pourcentage de patients ayant récupéré des réponses immunitaires à ces antigènes est également plus élevé après traitement par IL-2 [4]. Des études ultérieures, réalisées sur une plus grande

échelle, devront confirmer cette observation. Par ailleurs, l'augmentation du nombre des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> porte à la fois sur les cellules « mémoires », spécifiques d'antigènes déjà rencontrés par l'individu, et sur les cellules « naïves ». Le caractère global de cette récupération est très encourageant dans la perspective d'un bénéfice à long terme du traitement. Les données issues de l'essai ANRS 048, associées à celles obtenues par d'autres équipes [2, 3], suggèrent que l'IL-2 permet de maintenir, d'amplifier ou de restaurer le compartiment des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> chez les patients infectés par le VIH. Une question fondamentale, en cours d'étude, est l'existence ou non d'une restauration d'une réponse lymphocytaire spécifique du VIH sous IL-2.

Réflexion quant au mécanisme d'action de l'IL-2, qui reste pour l'instant totalement hypothétique. S'agit-il

	Bithérapie seule*	Bithérapie + IL-2 SC*	Bithérapie + IL-2 IV continue*	Test statistique
ARN VIH plasma baisse moyenne (log 10)	- 1,5	- 1,2	- 0,9	p = 0,15
ARN VIH plasma < 500 copies/ml (% patients)	63	59	53	p > 0,50
Médiane d'augmentation des cellules CD4 <sup>+</sup> /mm <sup>3</sup> p = 0,0001	+ 55	+ 564	+ 707	p = 0,0001
Augmentation > 80% des CD4 <sup>+</sup> (% patients)	9	77	68	p = 0,001
Rapport CD4/CD8 ≥ 1 (% patients)	9	50	50	p = 0,001

\* Des patients infectés par le VIH, asymptomatiques, vierges de traitement antérieur et ayant 250-550 CD4<sup>+</sup>/mm<sup>3</sup> ont été randomisés et traités par bithérapie (zidovudine + didanosine) soit seule, soit associée à un des traitements suivants par l'IL-2:

• IL-2 SC: 3 millions d'UI/m<sup>2</sup>, deux fois par jour pendant 5 jours.

• IL-2 IV continue: 12 millions d'UI/jour pendant 5 jours.

Les cures d'IL-2 ont été administrées toutes les 8 semaines. Les patients ont reçu 7 cures d'IL-2 sur 56 semaines.

Les résultats de ce tableau sont ceux de l'évaluation finale de l'essai.

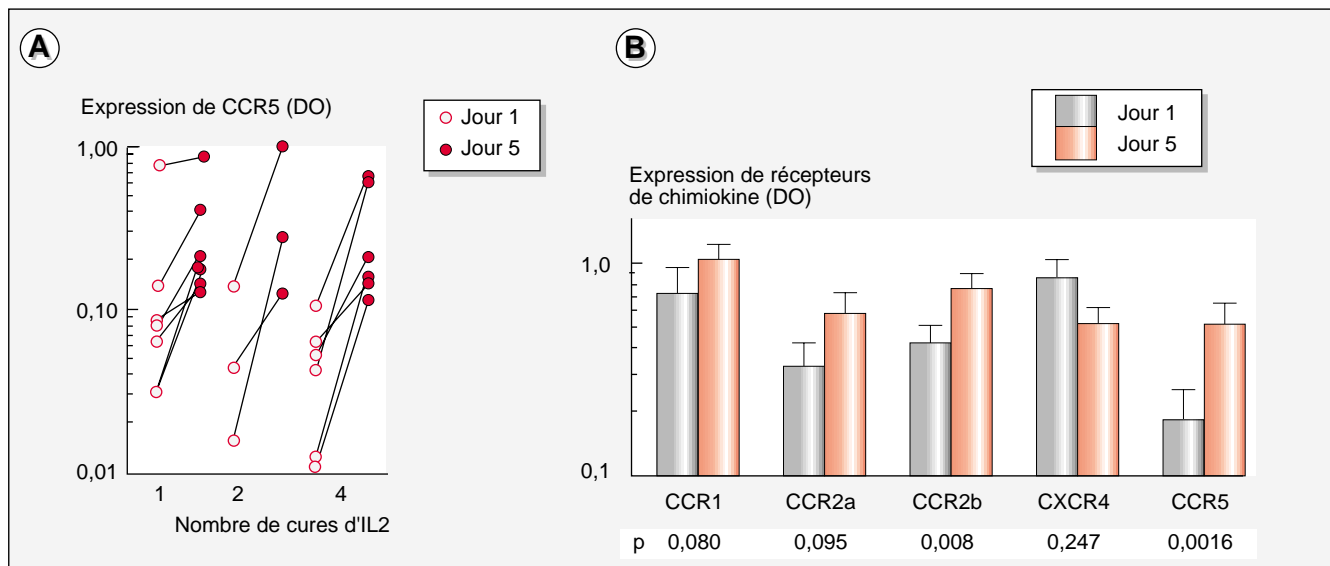


Figure 1. **Stimulation de l'expression des gènes des récepteurs de chimiokines par l'administration d'IL-2 à des patients infectés par le VIH.** Le niveau d'expression des gènes de récepteurs de chimiokines par les cellules circulantes a été évalué par RT-PCR semi-quantitative avant et au cinquième jour d'administration d'IL-2 chez 16 patients: 8 recevant leur première cure d'IL-2, 3 leur deuxième cure et 6 leur quatrième cure. Les résultats sont exprimés en densité optique du produit amplifié. **A.** Expression du gène codant pour CCR5 pour chaque patient. **B.** Moyenne ( $\pm$  écart type) du niveau d'expression pour les 5 récepteurs étudiés. Les résultats statistiques correspondent à la comparaison des valeurs pré- et post-thérapeutiques (test de Student apparié).

purement et simplement d'une multiplication des lymphocytes T préexistants grâce à l'effet «facteur de croissance» de l'IL-2, ou d'autres mécanismes plus subtils sont-ils également impliqués? L'augmentation progressive des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> par paliers lors de la répétition des cycles d'IL-2, comme la persistance d'un nombre élevé de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> (supérieur à 1000/ $\mu$ l chez certains patients) 12 à 30 mois après l'arrêt définitif de l'IL-2 [4] sont plus en faveur d'une amplification périphérique des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> que d'une mobilisation à partir des organes lymphoïdes. Existe-t-il en parallèle à leur multiplication une amélioration de la survie des lymphocytes T, puisque l'IL-2 les protège de l'apoptose, au moins *in vitro* [5]? Quel est l'effet de l'IL-2 sur la capacité du thymus, ou d'autres compartiments lymphoïdes, de régénérer le compartiment lymphocytaire T CD4<sup>+</sup> à partir de précurseurs hématopoïétiques? A partir de cette situation clinique exemplaire se pose donc de manière aiguë une série d'interrogations qui soulignent le caractère encore très

fragmentaire de nos connaissances en immunologie fondamentale sur l'homéostasie lymphocytaire. Ces questions devront être abordées en partie par une étude plus approfondie des modifications immunitaires induites chez les patients par ce type de traitement. Par exemple, la démonstration au cours de l'essai ANRS 048 d'une redistribution brutale des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> sous l'effet de l'IL-2, associée à une augmentation massive de l'expression de plusieurs récepteurs de chimiokines par ces mêmes cellules (*figure 1*), suggère que cette cytokine peut bouleverser le devenir des lymphocytes T auxiliaires en modulant leurs propriétés migratoires [6]. Il est toutefois évident que ces questions fondamentales ne pourront être pleinement résolues que par le retour à des modèles animaux, qui devraient permettre d'évaluer sans limites les concepts nouveaux issus de l'observation des patients. A côté des défis que la remontée spectaculaire des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> des patients sous l'effet de l'IL-2 pose sur un plan fondamental, ce résultat

éclaire également toutes les potentialités des thérapeutiques immunostimulantes, et il constitue à ce titre un tournant dans la recherche de médicaments nouveaux appartenant à cette classe. En effet, on sait maintenant que les déficits immunitaires dépassent largement le seul cadre des anomalies congénitales et de l'infection par le VIH, et qu'ils peuvent également résulter d'autres agents infectieux, de facteurs liés à l'environnement comme l'alcoolisme ou la dénutrition, et du vieillissement. Les trois dernières décennies ont vu l'écllosion d'une panoplie de drogues immunosuppressives. Les années à venir pourraient être celles de l'émergence des substances immunostimulantes, au premier rang desquelles les cytokines. Dans cette perspective, la démonstration de l'efficacité de l'IL-2 dans la restauration du système immunitaire des patients infectés par le VIH est à la fois une étape importante et un exemple des bénéfices que l'on peut espérer d'une convergence des efforts entrepris par les milieux scientifiques, médicaux et industriels ■

## RÉFÉRENCES

1. Émilie D, Peuchmaur M, Maillot MC, *et al.* Production of interleukins in HIV-1 replicating lymph nodes. *J Clin Invest* 1990; 86: 148-59.
2. Kovacs JA, Baseler M, Dewar RJ, *et al.* Increases in CD4 T lymphocytes with intermittent courses of interleukin-2 in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1995; 332: 567-75.
3. Kovacs JA, Vogel S, Albert JM, *et al.* Controlled trial of interleukin-2 infusions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1996; 335: 1350-6.
4. Levy Y, Capitant C, Houhou S, *et al.* et the ANRS 048 study group. Comparison of subcutaneous and intravenous interleukin-2 in asymptomatic HIV-1 infection: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1923-9.
5. Clerici M, Sarin A, Coffman RL, *et al.* Type 1/type 2 cytokine modulation of T-cell programmed cell death as a model for human immunodeficiency virus pathogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11811-5.
6. Zou W, Foussat A, Houhou S, *et al.* et l'ANRS 048 IL-2 study Group. Acute upregulation of CCR5 expression by CD4<sup>+</sup> T lymphocytes in HIV-infected patients treated with interleukin-2. *AIDS* 1999; 13: 455-63.

### Dominique Émilie

Professeur des Universités, praticien hospitalier, Service de médecine interne et d'immunologie clinique, Hôpital Antoine-Béclère, Institut Paris-Sud sur les cytokines, 32, rue des Carnets, 92140 Clamart, France.

### Catherine Capitant

Docteur en médecine, chef de projet, Inserm SC10, Bâtiment Inserm, 16, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France.

### Yves Lévy

Professeur des universités, praticien hospitalier, Unité d'immunologie clinique, CHU Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex, France.

## TIRÉS À PART

Y. Lévy.

## Université Paris VI - Hôtel-Dieu Institut Benjamin-Delessert

# JOURNÉE ANNUELLE DE NUTRITION ET DE DIÉTÉTIQUE

Avant-Programme  
40<sup>e</sup> Journée Annuelle  
de Nutrition et de Diététique  
CNIT – Paris La Défense

## VENDREDI 28 JANVIER 2000

Fondateurs :	Henri Bour, Maurice Dérot, Guy Héraud
Président :	Professeur Bernard Guy-Grand
Vice-Présidents :	Professeur Arnaud Basdevant Professeur Bernard Messing Professeur Gérard Slama
Secrétaire Générale :	Marie-France Carrié-Moyal
Membre d'Honneur :	Docteur Michel Rathery

### MATINÉE : LA DÉNUTRITION EN L'AN 2000

Présidents modérateurs: Pr Bernard Messing – Pr Luc Cynober

1. Ses enjeux
2. Ses définitions
3. Son diagnostic
4. Ses conséquences
5. Ses traitements
6. Remise du Prix Benjamin-Delessert:  
Lecture Benjamin-Delessert

### APRÈS-MIDI : LES APPORTS NUTRITIONNELS CONSEILLÉS EN L'AN 2000

Présidents modérateurs: Pr Bernard Guy-Grand – Pr Arnaud Basdevant

7. Pour quoi? Pour qui?
8. Comment les déterminer?
9. Que nous enseigne le modèle de la vitamine C?
10. Comment les mettre en place?

Organisation-Secrétariat : Claire Bosc

30, rue de Lübeck 75116 Paris

Tél. : 33 1 45 53 41 69 – Fax : 33 1 44 05 13 37