

C.46. L'Interleukine 2 combinée aux traitements antiviraux

Written by Administrator

Tuesday, 02 February 2010 03:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:03

There are no translations available.

Un immunomodulateur très prometteur.

Six ans après le tournant décisif du traitement du Sida avec l'apparition des trithérapies, de nombreux problèmes se sont faits jour et restent à résoudre : maintien d'une charge virale détectable chez 10 à 30% des patients ; maintien chez 5 à 25% des patients d'un nombre de lymphocytes CD4 bas (<200/ml), en dépit d'une charge virale indétectable ; échec thérapeutique par suite de résistances croisées ; effets secondaires non maîtrisés (lipodystrophies, ostéoporose, autres troubles métaboliques, perte de la libido, etc.), et impossibilité d'éradiquer le virus par suite de la présence de réservoirs où le virus est latent. Ces constats ont amené à un regain d'intérêt pour des approches alternatives ayant pour but de renforcer la réponse immunitaire vis-à-vis du virus lui-même et des pathogènes opportunistes.

L'une des approches les plus avancées est celle de l'interleukine2 (IL2), qui a donné lieu à plus de 250 publications internationales ces deux dernières années, fait l'objet de nombreux petits essais randomisés déjà publiés et de deux grands essais internationaux en cours sur de longues durées (SILCAAT, de la firme Chiron fabricant la molécule recombinante, et ESPRIT du NIH) [1]. De plus l'IL2 a obtenu en France une ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).

Rappelons que L'IL2, découverte en 1976 par DA Morgan, est une cytokine, hormone polypeptidique produite par les lymphocytes T activés. Elle possède un rôle régulateur de l'immunité qui est complexe et varié [2] comme celui de la plupart des autres cytokines [3].

La justification de l'utilisation de l'IL2 dans l'infection à HIV est multiple. Contrairement aux antiviraux, l'IL2, par elle-même, ne réduit pas la prolifération virale, ce qui est le facteur clé de la vitesse de déplétion des lymphocytes CD4. Toutefois, en accroissant la vitesse de prolifération des CD4, l'IL2 contrecarre la perte de ces cellules induite par le virus et pourrait prévenir le développement d'une immunodéficience clinique. De plus l'IL2 joue comme facteur de croissance des lymphocytes CD8 cytolytiques, qui est un élément critique de la réponse immune spécifique du HIV. De plus, il a été suggéré que l'IL2 pourrait activer les cellules infectées latentes, et permettre ainsi de purger le réservoir, rouvrant ainsi un espoir d'éradication du virus. On peut par ailleurs signaler, parmi les autres effets de l'IL2 sur la réaction immunitaire, l'augmentation de la production d'autres cytokines tels que l'interféron, le TNF et l'IL6, ainsi qu'une augmentation de l'activité Natural Killer et une diminution de l'apoptose. Enfin, il a été observé chez les séropositifs une réduction de la concentration sérique d'IL2 et une diminution du nombre de récepteurs à cette cytokine [4].

Compte tenu de ces éléments, on a évalué l'effet sur des patients séropositifs de l'administration d'IL2 exogène par différentes voies (intraveineuse ou sous cutanée), à différentes posologies et différents schémas thérapeutiques. Une synthèse de trois essais randomisés utilisant la voie intra-veineuse, avec un suivi de 30 mois [5], justifie l'intérêt porté à cette cytokine. Le protocole consiste dans la perfusion en continu, pendant 5 jours toutes les 8 semaines, de 12 à 18 millions d'unités internationales (UI) d'IL2 (aldesleukin, Chiron) par jour, pour au plus 6 cycles, au bout desquels tous les patients randomisés peuvent recevoir en essai

C.46. L'Interleukine 2 combinée aux traitements antiviraux

Written by Administrator

Tuesday, 02 February 2010 03:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:03

ouvert ce traitement. Ainsi, par rapport aux traitements antiviraux combinés classiques, on observe une augmentation de près de 100% du nombre de lymphocytes CD4, une diminution de près d'un demi log de la charge virale, une diminution importante des infections opportunistes et une réduction non significative du nombre de décès.

D'autres essais, utilisant la voie sous cutanée [1, 6], montrent des effets comparables à ceux de la voie intraveineuse pour les mêmes posologies.

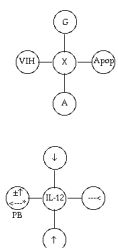
De plus une comparaison de deux posologies, 3 et 15 millions d'UI par jour, fournit des résultats voisins, même si l'accroissement du nombre de lymphocytes CD4 est beaucoup plus rapide avec le plus fort dosage [6]. Enfin, des résultats prometteurs pour les patients qui, en dépit d'un contrôle de leur charge virale par un traitement antiviral standard, conservent un nombre de lymphocytes CD4 bas et sont donc à risque pour des infections opportunistes ; un petit essai, avec la voie sous cutanée (4,5 millions UI, 2 fois par jour pendant 5 jours toutes les 6 semaines) montre [7] dès le 3ème cycle une remontée spectaculaire des lymphocytes CD4 (+80%).

En dépit des bénéfices biologiques et cliniques incontestables de cette approche thérapeutique, celle-ci est pour le moment restée très limitée en raison de ses effets indésirables sérieux et fréquents. Ainsi on observe avec un traitement antiviral standard 16% d'effets secondaires sérieux et 54% lorsqu'on y ajoute l'IL2 [1]. Ces effets indésirables extrêmement nombreux, décrits en [6], peuvent persister plusieurs jours, voire plusieurs semaines après la fin d'un cycle et limitent fortement pour le moment l'utilisation de l'IL2. Plusieurs tentatives sont actuellement à l'essai pour réduire ou mieux contrôler les effets indésirables et vaincre ainsi la réticence de patients potentiels à cette approche thérapeutique. Celles-ci vont d'une réduction de la posologie à des molécules dérivées de l'IL2.

Par ailleurs, l'association POSITIFS suggère l'utilisation de substances physiologiques, telle la DHEA [8, 9, 10], le *Viscum album* [12], ou médicamenteuses (Thalidomide [11]), connues pour augmenter la production endogène d'IL2, substances qui pourraient être associées à des posologies encore plus faibles d'IL2 exogène. De même, une combinaison de faibles doses d'IL2 avec d'autres immunomodulateurs ayant déjà démontré une certaine efficacité clinique, et dénués de tout effet indésirable, tels le naltrexone [13], le lentinan, l'isoprinosine, pourrait présenter des synergies et mériterait d'être expérimentée.

Dr Adrien Caprani
Président de Positifs
Directeur de Recherches au CNRS

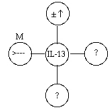
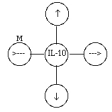
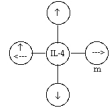
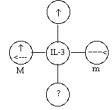
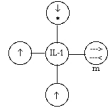
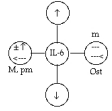
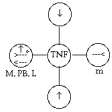
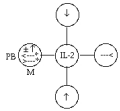
ILLUSTRATIONS



C.46. L'Interleukine 2 combinée aux traitements antiviraux

Written by Administrator

Tuesday, 02 February 2010 03:56 - Last Updated Friday, 19 March 2010 18:03



| | J4 | J4 + 17j | JR + 5j | JR + 16j | JR + 29j | JR + 59j |
|--|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|
| Charge virale (copies/ml) (log) | <80 <1,80 | 740 000 5,87 | 53 000 4,72 | 16 000 4,20 | 1 482 3,20 | <80 <1,90 |
| Différence en log * | | $\Delta > 3,97$ | $\Delta = 1,15$ | $\Delta = 0,52$ | $\Delta = 1$ | $\Delta > 1,30$ |
| Lymphocytes CD4 (mm ³ · %) | 381 18 | 248 12 | 315 13 | 322 15 | 426 16 | 347 15 |
| Lymphocytes CD8 (mm ³ · %) | 1101 52 | 773 53 | 1500 62 | 1137 53 | 1490 56 | 1224 53 |
| Lymphocytes totaux (mm ³ · %) | 2117 29 | 1458 27 | 2420 44 | 2146 29 | 2660 35 | 2310 33 |
| Globules blancs (mm ³) | 7 300 | 5 400 | 5 500 | 7 400 | 7 600 | 7 600 |
| Triglycérides (g/l) | 1,8 | 1,05 | - | 1,54 | 1,07 | 1,13 |

© 2009-2010, Université de Montréal, Centre de recherche en santé publique, Département de médecine sociale et préventive, Centre de recherche en santé publique, Université de Montréal